سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

الكيمياء الحيوية
المتكاملة - إلزفاير

تأليف

JOHN W. PELLEY

ترجمة

أ.د. سحر الفاهوم أ.د. غادة الأخرس

مراجعة

أ.د. محي الدين جمعه

قدَّم له الأستاذ الدكتور

حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية

لشرق المتوسط

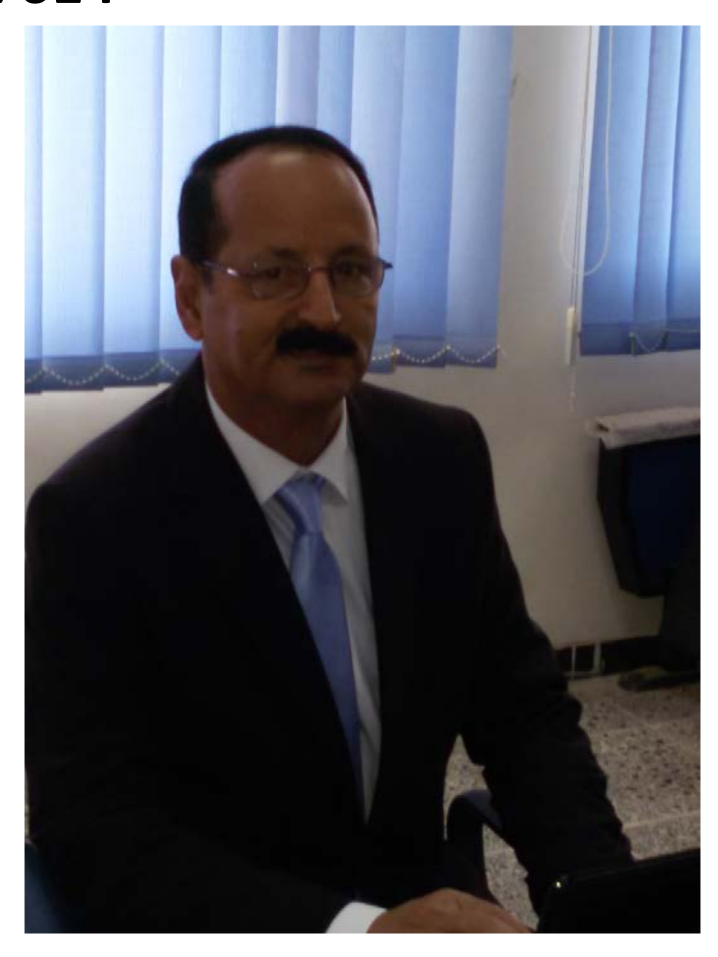
مع تحيات د. سلام حسين الهلالي

salamalhelali@yahoo.com

https://www.facebook.com/salam.alhelali

https://www.researchgate.net/profile/Salam_Alhelali?ev=hdr_xprf

07807137614



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

الكيمياء الحيوية

المتكاملة- إلزفزيز

المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط

الكيمياء الحيوية
المتكاملة- إلزفزيز

تأليف:
JOHN W. PELLEY PhD
Associate Professor of Cell Biology and Biochemistry
Texas Tech University School of Medicine
Lubbock, Texas

ترجمة

أ.د. سحر الفاهوم   أ.د. غادة الأخرس

مراجعة

أ.د. محي الدين جمعه

دمشق   **2009**

Elsevier's Integrated Biochemistry

FIRST EDITION

JOHN W. PELLEY

This Edition of **Elsevier's Integrated Biochemistry**, 1st Edition by **John W. Pelley**, is published by arrangement with **Elsevier Inc.**

ISBN 0-323-03410-1

ARABIC language edition published by ACATAP, Copyright © 2009.

هـذه ترجمة مجازة من اللغة الإنكليزية للكتـاب المذكور أعلاه - الطبعة الأولى عام 2007 لمؤلفـه John W. Pelley الصادر عن دار النشر:

Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. Copyright © 2007

الكيمياء الحيوية المتكاملة- إلزفزيز

ترجمة: **أ.د. سحر الفاهوم**　　**أ.د. غادة الأخرس**

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: 3334876 11 963+ - فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy

Web Site: www.acatap.org

بسم الله الرحمن الرحيم

تقديم

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية
لإقليم شرق المتوسط

لعل أكثر الكلمات تكراراً على الألسنة في الأوساط العلمية والثقافية والتعليمية هذه الأيام هي البيِّنات، والمعلومات المسْنَدَة بالبيِّنات، فمنها سوف ننطلق في أعمالنا، وإليها نستند في بناء رؤيتنا، وفي إعداد خططنا، وفي تنفيذ مبادراتنا، ووصولاً إلى تحقيق أهدافنا.

وقد أكَّدت البيِّنات المستمدَّة من الخبرات والبحوث الميدانية أهمية إتاحة المعلومات الطبية وتوصيل الرسالات الصحية إلى الناس باللغة التي يفهمونها ويتعاملون بها فيما بينهم، واللغة التي يبثُّون بها همومهم ويحلّون بها مشاكلهم. كما وضَّحت بيِّنات أخرى أن التعامل مع الناس باستعمال لغات أجنبية عنهم، لا يحسنونها، ويصعب عليهم فهمها، يفرض جواً من الغربة والجفوة بين من يقدِّم الخدمة الصحية وبين مَنْ يتلقاها، إلى جانب ما يقع من سوء الفهم والالتباس بين هؤلاء وهؤلاء، وتكون الضحية كثيرٌ من الناس، رغم أنه كان من المستطاع تفادي معاناتهم لو حرص القائمون على إيتاء الرعاية الصحية على التواصُل معهم باللغة التي يألفونها.

واستناداً على هذه البيِّنات، فقد أكَّد اتحاد الأطباء العرب منذ ستينيات القرن المنصرم على أهمية إتاحة المعلومات الصحية بلغة عربية سليمة وبسيطة، وبمصطلحات مقبولة ومفهومة وموحَّدة، بل إن مجلس وزراء الصحة العرب، واللجنة الإقليمية لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط، والمنظمة العربية للتربية والثقافة والعلوم، انضموا إلى المبادرة الميمونة لاتحاد الأطباء العرب وعملوا معاً على تحقيق ذلك، فأسِّست المراكز المهتمة بالتعريب، وظهر المعجم الطبي الموحد إلى الوجود، وشاعت مصطلحاته وتكاثرت، وتأسس البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية الذي حرص على التعاون والتنسيق مع المراكز المهتمة بالتعريب ومنها المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، والذي نسعد

اليوم بالعمل معه على إصدار هذا الكتاب القيم في الكيمياء الحيوية، ليسد نقصاً في التعليم باللغة العربية السليمة والمفهومة.

وكان للبرنامج العربي للمنظمة مبادرات أخرى هامة ساهمت في إيصال أحدث المعلومات الصحية المسْنَدَة بالبيِّنات إلى من يحتاج إليها بلغة عربية سليمة ومفهومة، وكان أولها إعداد وتطوير المعجم الطبي الموحَّد حتى غدا على ما هو عليه الآن من وفرة في عدد المصطلحات وتعدد في اللُّغات، ومن الإتاحة على إخراجات ورقية وأخرى إلكترونية على الأقراص الحاسوبية وعلى صفحات الإنترنت، وكان ثانيها سلسلة الكتاب الطبي الجامعي التي ضمَّت حتى يومنا هذا بضعة وعشرين كتاباً في مختلف فروع العلوم الصحية، بعضها مترجم من اللغات العالمية الأخرى، وبعضها مؤلَّفٌ ومستمدٌ من الخبرات المستفادة من واقع البلدان العربية؛ ويضاف إليها اليوم كتابنا هذا في الكيمياء الحيوية.

وحرصنا في سلسلة الكتاب الطبي الجامعي على إيلاء الاهتمام بالترجمة العلمية، والتأكيد على المعايير التقنية والأسلوبية عند ممارستها، ولاسيما بعد توفر المصطلحات الموحدة وزاد وافر من الكتب المرجعية باللغة العربية.

والله أسأل أن ينفع بهذه السلسلة عامة وبهذا الكتاب خاصة أبناءنا الطلاب وأن يعينهم على الانتفاع بالعلوم الطبية والصحية لخدمة أهلهم وذويهم على أفضل وجه.

التصديــر

العلم لا يتجذر بذهن الطالب إلا عندما يكون باللغة الأم، وانطلاقاً من هذا المفهوم حرص المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر إلى تلبية احتياجات الجامعات والمؤسسات التعليمية في الوطن العربي من الكتب والمراجع العلمية المترجمة والمعربة. ومن هذا المنطلق يسعى المركز العربــي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر إلى مواكبة كل جديد في العلوم العالمية وترجمته إلى اللغة العربية ليكون رافداً لكل طالبــي العلم من أبناء امتنا العربية وبلغتهم الأم.

وها نحن اليوم نشهد إصدار أحد الكتب العلمية القيمة الحديثة في مجال الكيمياء الحيوية باللغة العربية، ألا وهو **الكيمياء الحيوية المتكاملة** المُترجَم عن Integrated biochemistrey الصادر عام 2007. وهذا الكتاب ثمرة للتعاون العلمي المشترك بين المركز العربي للتعريب والبرنامج العربــي لمكتب منظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط، إذ يُعد أحد كتب **سلسلة الكتاب الطبــي الجامعي** التــي يعتمدها المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية، لتكون نموذجاً للكتب الجامعية المرجعية لكليات العلوم الصحية وهي: الطب البشري وطب الأسنان والصيدلة وغيرها.

إذ يشير عنوانه إلى إمكانية التكامل الأفضل بين المعلومات الخاصة المطروحة في كل فقرة في الكيمياء الحيوية مع ما يتعلق بها من معلومات في العلوم الأساسية الأخرى. وهكذا فلن يتجشَّم الطالب عناء البحث في مراجع أخرى للحصول على هذه المعلومات الإضافية.

يتضمن هذا الكتاب فصولاً تبحث في المعلومات الأساسية في الكيمياء الحيوية، ابتداءً من مفاهيم حمض — أساس وانتهاء بتأشيب الدنا (DNA)، مروراً ببنية واستقلاب مكونات الجسم من البروتينات والإنزيمات والحموض النووية والكربوهيدرات وتخليق الدنا والتعبير الجينــي، ويتضمن إضافة للمعلومات المكتوبة رسومات بالألوان توضح المعلومة المطروحة على نحو مميّز كي يستوعبها طالب العلم.

يمكن استخدام هذا الكتاب على أساس أنه كتاب مرجعي مصغّر ومبسط أو على أساس أنه نصٌ قصير لمواضيع عديدة، يتضمن مختصراً مفيداً للمعلومات المطلوبة، إضافة لذلك يتضمن هذا الكتاب فصلاً حول دراسة حالات مرضية مع أسئلة حول كل منها وإجابات عنها، أي يمكن للطالب أن يمتحن نفسه أثناء دراسته لموضوعات هذا الكتاب، وهذا مما يلبــي احتياجات الطلاب الذين يعتزمون التقدم لامتحانات قبول الدراسات العليا في مجال الكيمياء الحيوية.

يأمل المركز العربــي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر أن يكون قد حقق الأهداف المرجوة من إصدار هذا الكتاب الذي كتب بلغة عربية سهلة وسليمة ومفهومة.

والله ولي التوفيق

أ. د. زيــد العســاف
مدير المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

تمهيـد

كتبت هذا الكتاب لأجعل الكيمياء الحيوية أسهل تعلماً وتذكراً. التعلم والتذكر لا يتلازمان دائماً إذ يمكن تعلم أي مادة جديدة لكنها تنسى بسرعة. يمكن بناء الذاكرة طويلة الأجل عن طريق التعلم المتكامل. فإذا لم تدرس أي مقرر من مقررات الكيمياء الحيوية أو درستها كلها - ولكنك نسيت معظمها - فسوف تجد هذه المقاربة المبتكرة مساعدة.

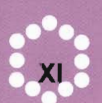
لجعل التعلم أسهل، راعيت في كتابة هذا الكتاب تسلسل وترتيب كل فصل بعناية فائقة فبنيت كل موضوع على المواضيع السابقة. في كل فصل يتم تقديم المادة بطريقة تشرح كيفية تعلمها. فعلى سبيل المثال، لكل سبيل استقلابـي خمسة مفاهيم تنظيمية ثابتة: مكونات السبيل، نقاط التنظيم، التقاطع مع السبل الأخرى، المميزات الفريدة، والخصائص السريرية. بالتالي لكل فصول الاستقلاب العناوين نفسها، وهذا يسمح بمقارنة سهلة وتعلم متكامل أسرع. ثمة مساعدة إضافية لتعلم أسهل هي تضمين الكتاب بُنـى كيميائية بحد أدنى، بذلك يتم التأكيد على التعلم في اتجاه فيزيولوجي.

إن تذكر المعلومات Information في الكيمياء الحيوية أسهل عندما تتكامل مع معلومات من مواضيع العلوم الأساسية الأخرى. يمكن أن تلاحظ هذه المقاربة في دراسات الحالات السريرية في نهاية الكتاب، حيث يتم طرح أسئلة عن مواضيع العلوم الأساسية الأخرى بالإضافة إلى الكيمياء الحيوية. مثل هذا التفكير المتكامل سيكون مطلوباً في العيادة، حيث يبدي المرضى أعراضاً تتعدى حدود المواضيع التقليدية. يحسن تكامل المواضيع في كل فصل عن طريق صناديق التكامل Integration boxes.

كتب هذا الكتاب، مثل مقدمته مختصراً، وواضحاً ومتكاملاً قدر الإمكان. أتمنـى أن يحقق لك المساعدة المفيدة نفسها التـي أحاول تحقيقها لطلابـي هنا في المدرسة التقنية الطبية في تكساس Texas Tech School of Medicine.

John W. Pelley, Ph.D

هيئة مراجعة التحرير



شكــــــر

زوجتـــي MJ دائماً تراني أفضل مما أرى نفسي. كان حبها وتشجيعها وصبرها الأساس في تأليف هذا الكتاب وتنظيمه. ومن الهام أيضاً أن أتوجه بالشكر للعديد من الطلاب الأذكياء الذين درستهم في تكساس. من المحتمل أنهم لم يلاحظوا كم علمتنـــي أسئلتهم. تستحق أليكس ســـتيب، المحرر المكلف، شكراً خاصاً لمهارتها في لم شمل المجموعة المتباينة من المؤلفين مع بعضهم بعضاً وخلق تكامل بيننا، وهذا كان أساسياً لابتكار سلسلة كهذه. وأخيراً أهدي كلمة تقدير لأندي هول، المحرر التطويري، لبراعته في تحقيق التوازن الكامل بين الاحتراف وحس الفكاهة.

XII

المحتـــويــــات

مقدمـــة السلسلـــة

كيفية استخدام هذا الكتب

انبثقت فكرة سلسلة الـ Elsevier's المتكاملة من سيمينار عن الخطوة الأولى في امتحان USMLE في اجتماع جمعية طلاب الطب الأمريكية AMSA (American Medical Student Association). لاحظنا أن المناقشة بين الكلية والطلاب قد تركزت على كيفية جعل الامتحانات أكثر شمولية – مع حالة سيناريوهات وأسئلة تجمع بين أثنين أو ثلاث من مجالات العلم. كان الطلاب مهتمين بوضوح بالأسلوب الأفضل لتكامل معرفتهم للعلوم الأساسية.

أعطى أحد أعضاء الكلية نصيحة مميزة "أقرأ في كتابك، على سبيل المثال، الكيمياء الحيوية، وفي كل مرة تأتي إلى فقرة (مقطع) تسير إلى مفهوم أو جزء من معلومة ذات علاقة بعلم أساسي آخر – على سبيل المثال، علم المناعة – علم الفقرة في الكتاب. ثم أذهب إلى كتاب علم المناعة وابحث عن هذه المعلومة، وتأكد من أنك تفهمها جيداً. عندها عد إلى كتاب الكيمياء الحيوية وتابع قراءتك".

كان هذا اقتراحاً عظيماً – إذا فعلاً كان للطلاب متسعاً من الوقت، وكانت كل الكتب المطلوبة موجودة عند الحاجة، فكرنا في الـ Elsevier's طويلاً وكثيراً في طريقة لتبسيط هذه العملية، وأخيراً ولدت فكرة سلسلة Elsevier's المتكاملة.

تركز السلسلة على المفهوم *لصندوق التكامل*. هذه الصناديق تحدث خلال النص عند وجود علاقة لعلم أساسي آخر. إنها سهلة التحديد في النص – مع عناوينها المرمزة الملونة والشعارات. يحتوي كل صندوق عنوان لموضوع مكمل مع ملخص مختصر للموضوع. تكمل المعلومة بحد ذاتها– من المحتمل أنك لا تحتاج للعودة إلى أي مصادر– وتلك المعرفة الأساسية لتستخدمها كأساس إذا أردت أن توسع معرفتك بالموضوع.

يمكنك استخدام هذا الكتاب بطريقتين. الأولى، ككتاب مرجعي... عندما تستخدم هذا الكتاب للمراجعة، صناديق التكامل ستنشط ذاكرتك على المواضيع التي غطيتها للتو. ستكون قادراً على طمأنينة نفسك أنه يمكنك أن تتعرف على الصلة، ويمكنك المقارنة بسرعة بين معرفتك بالموضوع مع الملخص في الصندوق. يمكن للصناديق المكملة أن تلقي الضوء على الفجوات في معرفتك وبالتالي يمكنك أن تستخدمها لتحديد المواضيع التي تحتاج تغطيتها بتفصيل أكثر.

ثانياً، يمكن أن يستخدم الكتاب كنص قصير في متناول اليد خلال دراستك للمقرر...

يمكنك أن تأتي إلى صندوق مكمل الذي يناقش موضوع لم تدرسه بعد، وهذا يضمن أنك سابق بخطوة واحدة في تحديد الصلات إلى المفردات الأخرى (يفيد بشكل خاص إذا كنت تعمل على تمارين الـ PBL). على مستوى أبسط، الصلات في الصناديق إلى علوم أخرى وإلى الطب السريري سيساعدك لترى بوضوح العلاقة بين العلوم الأخرى وبين موضوع العلوم الأساسي الذي تدرسه. يمكن أن تكون واثقاً في مادة المقرر لعدد من صناديق المكملة وبالتالي يمكن أن تقدم تذكيرات مساعدة.

في نهاية الكتاب أضفت أسئلة دراسة حالة تعود لكل فصل وبذلك يمكنك أن تمتحن نفسك أثناء عملك خلال الكتاب.

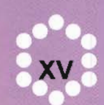
النسخة الالكترونية

إن النسخة الالكترونية متوافرة على موقعنا الاستشاري للطلاب. استخدام هذا الموقع مجاني لأي شخص اشترى نسخة من الكتاب المطبوع. أنظر داخل الغلاف الأمامي لكامل المعلومات التفصيلية عن استشارة الطلاب وكيفية الوصول إلى النسخة الإلكترونية لهذا الكتاب.

إضافة إلى احتوائه على أسئلة امتحان USMLE، ونص قابل للبحث بشكل كامل، وبنك للصور، يقدم موقع استشارة الطالب صلات مكملة إضافية، لكل من كتب أخرى في سلسلة Elsevier's المتكاملة ومفاتيح أخرى لكتب الـ Elsevier's.

الكتب في سلسلة Elsevier's المتكاملة

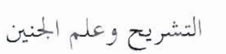
تغطي الكتب التسعة في السلسلة كل العلوم الأساسيـــــة. كلما اشتريت كتب أكثر من السلسلة، تحصل على سبل أكثر وصولاً عبر السلسلة، في كل من المطبوعة والإلكترونية.



التشريح وعلم الجنين

الفيزيولوجيا

علم المناعة والميكروبيولوجيا



الهيستولوجيا

العلوم العصبية

الكيمياء الحيوية

الفارماكولوجيا

الوراثة

صناديق التكامل:
عندما يمكن أن تعود مادة مقرر إلى مفاهيم علمية أخرى، فإننا نضعها في صندوق التكامل. تعنون بوضوح و ترمز بألوان. تضم هذه الصناديق أجزاء قيمة من المعلومة على المواضيع التي تتطلب معرفة مكملة من العلوم لتكون مفهومة بشكل كامل. المادة في هذه الصناديق كاملة بحد ذاتها، ويمكن أن تستخدمهم كطريقة لتذكير نفسك بالمعلومة التي عرفتها للتو و لتقوي الصلات الرئيسة بين العلوم. أو يمكن أن تحوي الصناديق معلومة لم تدرسها سابقاً، يمكن أن تستخدمهم في هذه الحالة كوسيلة مساعدة لبحث لاحق أو ببساطة لتقدر عائدية مادة موضوع الكتاب إلى دراسة الطب.

العمل الفني:
الكتاب مملوء برسومات بأربع ألوان و بصور. عندما يمكن توضيح المفهوم بشكل أفضل بصورة، فإننا نرسم واحدة. عندما يكون ممكناً فإن الصورة تعلمنا قصة ديناميكية تساعد في تذكر المعلومة بشكل أكثر تأتيراً من مقطع النص.

الميكروبيولوجيا

أمراض البريون Prion disease

تتشكل البريونات (PrP^{sc}) prions من البروتينات العصبية الطبيعية (PrP) وهي مسؤولة عن الاعتلالات الدماغية encephalopatheis عند البشر (داء creutzfeldt-Jakob, Kuru)، والراعوش scrapie في الأغنام، الاعتلال الدماغي اسفنجي الشكل البقري bovine spongiform encephalopathy. ينتج الاتصال بين البريونات الطبيعية PrP و PrP^{sc} في تحويل البنية الثانوية لـ PrP من شكل الحلز α- السائد إلى الشكل السائد من الصحيفة المطوية- β. تشكل هذه البنية البروتينية المتبدلة، تكدس خيطي طويل يضر النسيج العصبي، والشكل PrP^{sc} الضار مقاوم بشدة للحرارة، والإشعاع فوق البنفسجي وإنزيمات البروتياز.

النص:
مختصر، نص كتب بوضوح، مرتكزاً على لب المعلومة التي تحتاج لمعرفتها وليس أكثر. إنها على المستوى نفسه من التحضير بعناية كمفردات المقرر أو كملاحظات محاضرة.

Supersecondary Structure and Domains

Supersecondary structures, or *motifs*, are characteristic combinations of secondary structure 10–40 residues in length that recur in different proteins. They bridge the gap between the less specific regularity of secondary structure and the highly specific folding of tertiary structure. The same motif can perform similar functions in different proteins.

- The four-helix bundle motif provides a cavity for enzymes to bind prosthetic groups or cofactors.
- The β-barrel motif can bind hydrophobic molecules such as retinol in the interior of the barrel.
- Motifs may also be mixtures of both α and β conformations.

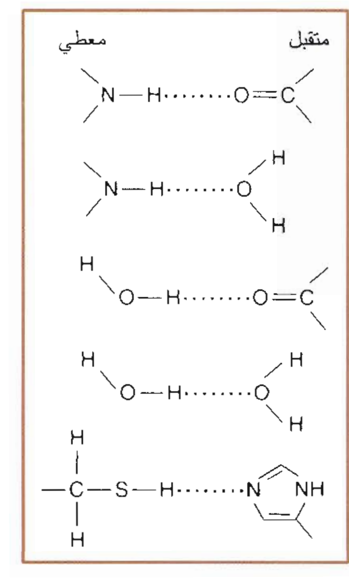
1 مفاهيم حمض ـ أساس Acid-Base Concepts

المحتويات

الماء والكهارل
WATER AND ELECTROLYTES

إن فهم خصائص الماء يشكل الأساس لفهم خصائص جميع الجزيئات molecules البيولوجية. تملك جزيئات الماء القدرة على تشكيل روابط هيدروجينية hydrogen bonds بعضها مع بعض (داخل جزيئية intramolecular) وأيضاً مع الجزيئات التـــي يذيبها solubilize (بين الجزيئات inter-molecular). إذا لم يستطع الماء تشكيل روابط هيدروجينية داخل جزيئية بشكل واسع extensive، فسيكون غازاً مثل الجزيئات الصغيرة الأخرى CO_2, CH_4, NH_3, O_2N_2.

الروابط الهيدروجينية bonds هي روابط كيميائية ضعيفة (وبالتالي قابلة للعكس reversible) تتشكل بين جزيئات تستطيع أن تمنح donate أو أن تقبل accept ذرة هيدروجين مشحونة جزئياً partially charged (الشكل 1.1). بما أن الماء يستطيع أن يقدم كلتا الوظيفتين فإن روابطه بين الجزيئات تشكل بُنـــى هرمية tetrahedral structure تُفصم ديناميكياً dynamically break ويعاد تشكيلها reform. قوى الرابطة الهيدروجينية تبقي hold جزيئات الماء بعضها مع بعض وتحدد أيضاً بشكل غير مباشر شكل الجزيئات الحيوية biomolecules التـــي تحيط بها. يمكن للروابط الهيدروجينية أن تفصل بعض الكهارل لتولد أيونات مشحونة charged ions وبالتالي تتشارك مع هذه الأيونات لتعديل neutralize شحنتها.



الشكل 1.1: الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات المعطية والمتقبلة للهيدروجين.

الجزيئات الكارهة للماء والمسترطبة
Hydrophobic and Hydrophilic Molecules

تُستمد الجزيئات *المسترطبة* *hydrophilic* molecules ذوبانيتها solubility بفضل تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء. إن الجزيئات التـــي تستطيع تشكيل العديد من الروابط الهيدروجينية مع الماء ذات ذوبانية أعلى. تتناقص الذوبانية بازدياد الحجم بسبب تفكك disruption بنية الماء. لذلك فالجزيئات الكبيرة مثل البروتينات proteins، وعديدات السكاريد polysaccharides، والحموض النووية nucleic acids تستطيع المحافظة على ذوبانيتها عن طريق تشكيلها

الكثير من الروابط الهيدروجينية مع الماء.

الجزيئات *الكارهة للماء hydrophobic* ذات ذوبانية منخفضة في الماء لأنها إما أن تشكل عدداً قليلاً أو لا تشكل أيَّ روابط هيدروجينية مع الماء. يسبب هذا تكدسها aggregate بهدف تقليل تفكك disruption بنية الماء، كما في التحام coalescence قطيرات الزيت oil droplets الطافية على سطح الماء. إن عملية إجبار الجزيئات الكارهة للماء على الالتحام معاً بواسطة الماء تلعب دوراً رئيسياً في تحديد البنية ثلاثية الأبعاد dimensional للجزيئات الكبروية macro-molecules وللأغشية البيولوجية biological membranes.

الكهارل Electrolytes

تتفارق dissociate الكهارل إلى كاتيونات cations (شحنة إيجابية positive charge) وأنيونات anions (شحنة سالبة negative charge) عند إضافتها إلى الماء؛ وهذا يسمح للماء بنقل conduct التيار الكهربائي electrical current. تتفارق الكهارل القوية strong electrolytes مثل HCl وNaCl بشكل كامل في الماء. بينما لا تتفارق الكهارل الضعيفةweak electrolytes بشكل كامل. عوضاً عن ذلك فإنها تؤسس توازناً balance بين الشكل غير المتفارق undissociated (الحمض المتقارن conjugate acid أو الشكل البروتونـــي protonated form، HA) والشكل المتفارق dissociated form (الأساس المتقارن conjugate base، A^-).

$$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$$

الكهارل الضعيفة هي عادة الحموض العضوية organic acids، حمض الفسفوريك وحموض الكربونيك carbonic acids أيضاً في هذه الفئة.

$$H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^- \Leftrightarrow H^+ + CO_3^{--}$$

$$H_3PO_4 \Leftrightarrow H^+ + H_2PO_4^-$$

$$\Leftrightarrow H^+ + HPO_4^{--} \Leftrightarrow H^+ + PO_4^{---}$$

يعتمد تركيز أيونات الهيدروجين (البروتون) في محلول لحمض ضعيف على ثابتة التوازن equilibrium constant (K_{eq}) لتفاعل التفارق dissociation reaction:

علم الأدوية PHARMACOLOGY

امتصاص الأسبيرين

يجب أن يكون الأسبرين في الشكل البروتوني غير المشحون على ليسار ليستطيع الانتشار diffuse عبر الغشاء الخلوي للبطانة المخاطية للمعدة stomach mucosal lining. درجة حموضة المعدة حوالي 2 وهي أقل بكثير من الـــ pK لمجموعة الحمض الكربوكسيلي والتي هي حوالي 4 وهذا مما يزيح التوازن إلى الشكل البروتوني اللازم. في حين تبلغ درجة الحموضة داخل الخلايا المخاطية المعدية حوالي 6.8-7.1 وهذا أعلى من pK الأسبيرين، مما يزيح التوازن إلى الشكل المؤين ionized form على اليمين، ويمنع الأسبيرين من العودة والعبور إلى المعدة. فيمر بعدها الأسبيرين الممتص إلى مجرى الدم، واصلاً إلى هدفه.

$$HA \Leftrightarrow H^+ + A^-$$

$$K_{eq} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

إن الـــ K_{eq} فريدة لكل زوج متقارن conjugate pair (الجدول 1.1). تشكل الأزواج المتقارنة دوارئ جيدة (على سبيل المثال الذوائب solutes التـــي تعمل على مقاومة التبدل في الـــ pH)، حيث أنها دائماً تحاول إعادة تأسيس التوازن عند إضافة حمض أو أساس. زيادة الحموضة acidity (إضافة بروتونات) تدفع التوازن باتجاه الشكل غير المتفارق (HA) لينقص تركيز البروتونات. وبالمثل إنقاص الحموضة (إضافة أساس أو OH^-) يسحب التوازن بعيداً عن الشكل الـــ HA ليعيد تركيز البروتون.

الماء هو أيضاً كهرل ضعيف ودائماً في توازن تفارق، مع إنتاج بروتون واحد وأيون هيدروكسل لكل جزيء ماء يتفارق (انظر الجدول 1.1).

نقاط رئيسية عن الماء والكهارل

- تعطي الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات بنية للماء، تتفكك عندما يذيب جزيئات أخرى.
- تشكل الجزيئات المسترطبة روابط هيدروجينية عديدة مع الماء، بينما تشكل الجزيئات الكارهة للماء بضعة روابط هيدروجينية مع الماء، أو لا تشكلها أبداً.
- غالباً تكون الكهارل الضعيفة التي تشكل توازن التفارق dissociation equilibrium حموضاً ضعيفةً.

الجدول 1.1: الأزواج المتقارنة وثوابت توازنها

الزوج المتقارن	K_{eq}
$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$	1.0×10^{-14}
$H_2PO_4 \rightleftharpoons HPO_4^- + H^+$	2.0×10^{-7}
Acetic acid ⇌ Acetate + H^+	1.74×10^{-5}
Lactate ACID ⇌ Lactate + H^+	1.38×10^{-4}

الحموض والأسس

ACIDS AND BASES

تحوي المحاليل الحمضية بروتونات تفوق تلك التـــي تنتج من تأين الماء. وبالمقابل، فإن المحاليل القلوية alkline (الأساسية basic) تحوي بروتونات أقل (وأيونات هيدروكسيل أكثر) من التـــي تنتج عن تأين الماء. يسمح تأين الماء بمشاركته في توازن الحموض الضعيفة. على سبيل المثال عند إضافة اسيتات الصوديوم sodium acetate الكهرليت القوي (التفاعل 1) إلى الماء، فإنه يتفارق بشكل كامل. إن انيون الأسيتات الناتجة تدخل إلى التوازن مع البروتونات التـــي ينتجها الماء، بذلك ينقص تركيز البروتونات إلى ما دون تركيزها في الماء النقي pure فتنتج محلولاً قليل القلوية (التفاعل 2 و3):

1- $CH_3COONa \rightarrow CH_3COO^- + Na^+$
Na acetate
acetate ion

2- $H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-$

3- $H^+ + CH_3COO^- \leftrightarrow CH_3COOH$
Acetic acid

- المجموعة الوظيفية التـــي تستغنـــي giving up (تحرر releasing) عن بروتون حر تفعل acting كحمض.
- المجموعة الوظيفية التـــي تقبل accepting (تربط binding) بروتون حر تفعل كأساس.
- بالتالي الحموض معطية للبروتونات والأسس متقبلة للبروتونات. في المثال أعلاه، تعد الأسيتات الأساس المتقارن لحمض الأسيتيك acetic acid.

الـــ pH - تعبير عن الحموضة

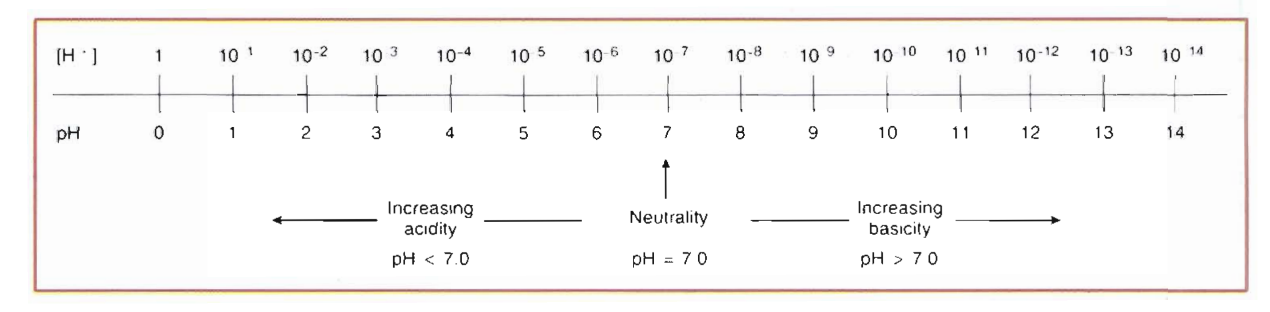
pH-An Expression of Acidity

الـــ pH طريقة ملائمة للتعبير عن تركيز البروتونات على سبيل المثال تمثل عدداً صحيحاً إيجابياً أكثر من أس سلبـــي لـــ 10. وتعرف الـــ pH بأنها اللوغاريتم السلبـــي لتركيز البروتونات.

$$pH = -\log[H^+]$$

تنتج هذه العلاقة وحدات pH التـــي هي أس 10، وهي بالتالي لا تتعلق بالحموضة مباشرة لكن لوغاريتمياً. يُنتج هذا علاقة مقلوبة بين الـــ pH والحموضة لذلك الزيادة في الـــ pH تكافئ equivalent النقص في الحموضة (الشكل 2.1).

قيمة الـــ pK لتفاعل هي اللوغاريتم السلبـــي لثابتة التوازن. الـــ pK لكهرليت دائماً ثابتة، أما الـــ pH فيمكن أن تتبدل تبعاً للحالات الفيزيولوجية.



الشكل 2.1: علاقة الـــ pH مع تركيز البروتون

يصطلح الرمز Ka لثابتة توازن تفارق حمض ضعيف بـــ pKa، وبشكل مشابه فإن pK حمض تعرف بـــ pKa.

- تعرف مجموعة وظيفية حمضية بامتلاكها قيمة pKa أقـــل من 7.
- تعرف مجموعة وظيفية أساسية بامتلاكها قيمة pKa أكبر من 7.

معادلة هندرسون - هيسلبلاخ

Henderson-Hasselbalch Equation

عنـــدما تسبب الذوائـــب الفيزيولوجية مثل غازات الدم

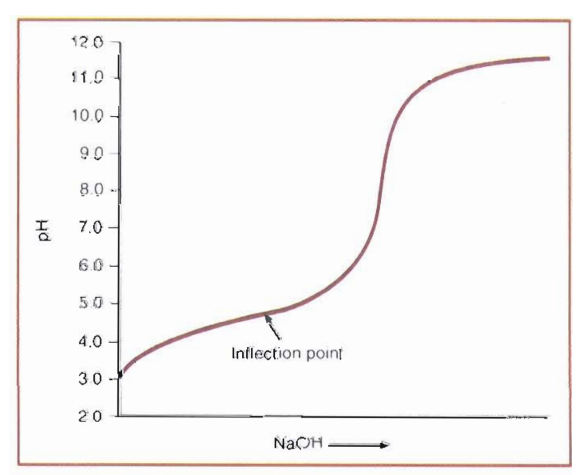
blood gases أو المستقلَبات metabolites تبدلاً في الـ pH لمحلول، يبدل التوازن الجديد نسبة كل الحموض المتقارنة (HA) إلى الأسس المتقارنة (A^-). توصف العلاقة الكمية بين الـ pH ونسبة الحمض المتقارن إلى الأساس المتقارن بمعادلة هندرسون- هيسلبلاخ:

$$pH = pKa + \log \frac{(\text{conjugate base})}{(\text{conjugate acid})}$$

or

$$pH = pKa + \log \frac{(A^-)}{(HA)}$$

- ملاحظة: لحل مسائل الـ pH، ابدأ بمعادلة هندرسون هيسلبلاخ أولاً، واملأ القيم المعلومة وأوجد (حل) القيمة غير المعلومة (المجهولة).
- ملاحظة: تذكر أن $\log (A^-)/(HA) = \log A^- - \log HA$.



الشكل 3.1: منحنـــي معايرة يبين الدرء بحمض الأسيتيك

الدوارىء ومنحنيات المعايرة

Buffers and Titration Curves

الدوارئ هي أزواج متقارنة تقاوم التبدلات في الـ pH. يوضح منحنـــى المعايرة titrationcurve بشكل أفضل التأثير الدارئ buffering effect على التبدل في الـ pH (الشكل 3.1). ومنحنـــى المعايرة هو رسم بيانـــي plot للتبدل في الـ pH عند إضافة أساس قوي strong base، مثل هيدروكسيد الصوديوم (NaOH). وعادةً يُرسم pH بيانياً بدءاً من قيم الـ pH المنخفضة إلى المرتفعة. وتظهر نقطة إنشاء inflection في منطقة الدرء الفعالة (مقاومة لتبدل الـ pH). النقطة الوسطى midpoint في انثناء المنحنـــي (السهم في الشكل 3.1) هي النقطة التـــي يكون فيها الـ pH مساوياً للـ pKa. يبين هذا الجزء من المنحنـــي التبدل الأصغر في الـ pH لكمية معروفة (معطاة) من الأساس المضاف. المجال الدارئ الأفضل هو في الوحدة pK ± 1 pH.

زوج متقارن حمض الكربونيك – حالة خاصة

Carbonic Acid Conjugate Pair-A Special Case

حمض الكربونيك (H_2CO_3) هو أهم دارئة حمض أساس في الدم. تؤسس توازناً مع كل من الغاز الطيار: CO_2 وأساسه المتقارن ايون البيكربونات (HCO_3^-).

$$H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

لا يرد حمض الكربونيك في معادلة هندرسون - هيسلباخ لأنه لا يوجد أبداً بكميات ذات أهمية. وهو إما أن يتحول بسرعة إلى البيكربونات أو مباشرةً breaks down إلى الـ CO_2 بفعل أنزيم الأنهيدرازالكربونية carbonic anhydrase.

$$pH = pK + LOG \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

يتأثر التوازن الكلي بين البيكربونات وCO_2 بمعدل إنتاج الـ CO_2 rate of production في الأنسجة وبمعدل إزالته في الرئتين. بالتالي تلعب الرئتان دوراً رئيسياً في تنظيم pH الدم. يمكن أن يقود عدم القدرة على التخلص من CO_2 بسبب مرض الرئة إلى تحميض الدم الذي يدعى الحماضَ التنفسي.

نقاط رئيسية عن الحموض والأسس

- تفارُق حمض ضعيف إلى زوج متقارن (حمض + أنيون) هو في النقطة الوسطى عندما يكون الـ pH يساوي الـ pK ويقدم الدرء الأعظمي.
- معادلة هندرسون - هيسلبلاخ هي علاقة نسبة (الأساس المتقارن- إلى- حمض) إلى الـ pH.
- يملك منحني المعايرة نقطة انعطاف لكل مجموعة وظيفيا: مؤينة.
- يكون الزوج المتقارن لحمض الكربونيك في توازن مع الغاز الطيار CO_2

الخصائص الحمضية القلوية للحموض الأمينية والبروتينات

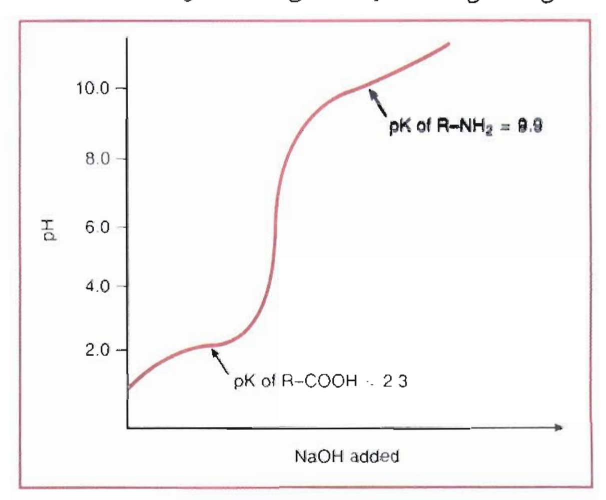
ACOD-BASE PROPERTIES OF AMINO ACIDS AND PROTEINS

تكتسب البروتينات خصائص شحنتها من السلاسل الجانبية للحموض الأمينية التي تكونها. يمكن أن تؤين العديد من هذه السلاسل الجانبية وتعمل عَمَلَ حموض ضعيفة. اعتماداً على pK المجموعة الوظيفية في السلسلة الجانبية يمكن أن ينتج هذا التأين ionization شحنة موجبة أو سالبة.

الأشكال المؤينة من الحموض الأمينية

Lonized Forms of Amino Acids

تحدد pH المحلول إن كانت مجموعةٌ وظيفيةٌ متفارقةً أو مرتبطةً ببروتون. تصف معادلة هندرسون - هيلسباخ كمية التأين (نسبة المتفارق إلى المرتبط بالبروتون) لكل مجموعة وظيفية فردية، مادامت لكل منها قيمة pKa خاصة وتتأين بشكل مستقل independent عن بقية المجموعات.



الشكل 4.1: منحنـــي معياري الآلانين.

منحنـــى معايرة الألانين alanine (الشكل 4.1) هو أحد الأمثلة لتوضيح التفارق المستقل لكل من المجموعتين الوظيفيتين: المجموعة الأمينية α (α-amino group) والمجموعة الكربوكسيلية α. (α–carboxyl group) يوضح منحنـــي المعايرة من اليسار إلى اليمين حالة التأين المتبدلة للألانين كما هو مرسوم من اليسار إلى اليمين في (الشكل 5.1). عند نزع البروتونات من الجزيء فإنها تُزال أولاً من المجموعة الكربونيلية فقط، لأنها تمتلك الـ pK الأخفض (pKa = 2.3). ثم عند ارتفاع الـ pH إلى pK المجموعة الأمينية (pK = 9.9)، فإنها تخسر بروتوناتها. كل pKa تمثل متوسط النقاط في التوازنين، مبينة أن الحموض الأمينية (والبروتين) تمتلك قوة دارئة buffering power.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

الحماض الاستقلابي

عندما يتراكم الحمض في الدم (احمضاض الدم acidemia) ويخفض من pH الدم (حماض acidosis)، يستنزف بيكربونات المصل عن طريق انزياح التوازن باتجاه حمض الكربونيك. تحول الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase بسرعة حمض الكربونيك إلى CO_2 وماء، ويتم زفير الـ CO_2 عن طريق الرئتين. تزيد الثغرة gap الأيونية [Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)] إذا نجم الحماض عن مستقلب (حماض استقلابي metabolic acidosis) على سبيل المثال الحماض الكيتوني ketoacidosis والحماض اللاكتيكي lactic acidosis، أو احمضاض الدم بالميتيل مالونيك methylmalonic academia الثغرة الطبيعية 10-16أ ممول/ ل. ملاحظة: تحقق دائماً من استنزاف البيكربونات لتشخيص الحماض الاستقلابي.

في pH 7 سلاسل الحمض الأمينـــي الجانبية القابلة للتأين في البروتينات تملك شحنات مميزة:

- المشحونة إيجابياً positively charged: الليزين lysine، الآرجنين arginine
- المشحونة سلبياً negatively charged: الأسبارتات aspartate والغلوتامات glutamate.
- يصبح الهيستيدين histidine مشحوناً إيجابياً إذا انخفضت الـ pH إلى دون الـ 6.
- يصبح السيستئين cysteine مشحوناً سلبياً إذا ارتفعت الـ pH فوق الـ 8.

At pH 1.0		At pH 6.0		At pH 11.0
HOOC—C(H)(CH$_3$)—NH$_3^+$	⇌ (H^+)	$^-$OOC—C(H)(CH$_3$)—NH$_3^+$	⇌ (H^+)	$^-$OOC—C(H)(CH$_3$)—NH$_2$

الشكل 5.1: حالات تأين الألانين

pH متساوي التكهرب (الكهرساوي)
Isoelectric pH

إن الشحنة الصافية لحمض أميني أو بروتين تساوي مجموع كل الشحنات على كل السلاسل الجانبية لحمض أميني. قيمة الـ pH التي تُنتج شحنةً إجمالية تعادل الصفر على جزيء هي pH الكهرساوية أو pI.

- بحال pI < pH يكون محمل الشحنة على الحمض الأميني (أو البروتين) سلبياً.
- بحال pH < pI يكون محمل الشحنة على الحمض الأميني (أو البروتين) إيجابياً.

لا تهاجر البروتينات في حقل كهربائي عندما تكون pH الدارئة مساوية لنقطتها الكهرساوية، لأن البروتينيات لا تملك شحنة إجمالية تجذبها إلى المصعد cathode أو المهبط anode.

نقاط رئيسية عن الخصائص الحمضية القلوية للحموض الأمينية والبروتينات

- تسلك السلاسل الجانبية للحموض الأمينية Asp, Glu, Lys, Arg, Cys, His سلوك حموضٍ ضعيفة في الـ pH الفيزيولوجية وتمنح البروتينات التي تحويها خصائص الشحنة.
- النقطة الكهرساوية سواء لحمض أميني أو بروتين هي الـ pH التي يكون مجمل مجموع كل شحناتها صفراً.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

القلاء الاستقلابي

عندما تتم خسارة البروتونات من الدم، ينزاح توازن حمض الكربونيك مع CO_2 باتجاه حمض الكربونيك، الذي يتحول إلى البيكربونات، ويعيد البروتونات المفقودة. يؤدي هذا إلى تراكم accumulation البيكربونات في الدم. إن القلاء الاستقلابي أقل شيوعاً من الحماض الاستقلابي ويتحرض precipitated بالقيء المستديم persistent vomiting، وعند تناول المدرات diuretics، أو كميات كبيرة من المواد القلوية alkaline substances، وفي متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome واعتلال الألدوستيرونية الأولية.

ملاحظة: اختبر دائماً تراكم البيكربونات لتشخيص القلاء الاستقلابي

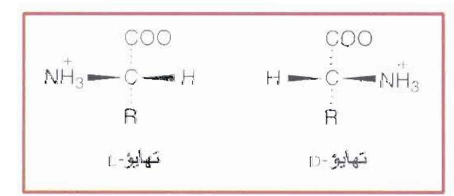
2 بنية وخصائص الجزيئات البيولوجية
Structure and properties of biological molecules

المحتويات

الحموض الأمينية AMINO ACIDS

يحوي الحمض الأميني أربع مجموعات وظيفية منظمة حول الكربون α: المجموعة الأمينية α، والمجموعة الكربوكسيلية α، سلسلة جانبية فريدة (الهيدروجين في الغليسين glycine)، والهيدروجين. يسبب لا تناظر asymmetry الكربون α وجود مصاوغين فعالين بصرياً optical active isomers عديمي التناظر المرآتي (Chiral) يصطلح لهما الحموض الأمينية L وD (الشكل 1.2). الشكل L فريد للبروتينات، أما الشكل D فيظهر في جدران الخلايا الجرثومية وبعض المضادات الحيوية antibiotics.

يحدد الراموز code الجيني في الدنا (الـ DNA) الحموض الأمينية الـ 20 لإنشاء عديدات الببتيد polypeptides. الطريقة الأكثر فائدة لتعيين زمر الحموض الأمينية أو لتصنيفها هي طريقة تحديد خصائصها الكارهة للماء وشحنتها من أجل فهم مواضعها locations في البروتينات وتأثيرها influence على بنية البروتين.



الشكل 1.2: البنية العامة للحموض الأمينية.

الحموض الأمينية الكارهة والمسترطبة
Hydrophobic and Hydrophilic Amino Acids

للحموض الأمينية الكارهة للماء سلاسل جانبية لا قطبية nonpolar توجد عادة داخل البروتين أو في مكان وجيهات سطحية surface interfaces مع الشحوم (الجدول 1.2).

- يملك كل من الألانين والغليسين السلسلة الجانبية الأصغر. الغليسين لا يملك سلسلة جانبية، وهذا ما يجعله متوافقاً compatible مع البيئات الكارهة للماء. الألانين هو البارز في نقل النتروجين من العضلات muscles إلى الكبد liver خلال الصيام fasting (حلقة الألانين alanine cycle).
- الفالين valine واللوسين leucine والأيزولوسين isoleucine "حموض أمينية متفرعة السلسلة branched chain acids" يتبدل استقلابها في داء بول شراب القيقب maple syrup.

- للبرولين praline سلسلة جانبية متحلقنة تصل راجعة إلى وظيفتها الأمينية α لتشكل حمضاً إيمينياً imino cid. يعمل كفاصم الحلز helix breaker في البنية الثانوية secondary structure للبروتينات (لاحقاً). كما تتم هدركسلة البرولين إلى هيدروكسي برولين hydroxyproline بعد تضمينه إلى الكولاجين collagen (يتطلب حمض الأسكوربيك ascorbic acd).

الجدول 2.2: الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية المسترطبة

الحمض الأميني	السلسلة الجانبية
Serine (Ser)	$HC-CH_2-OH$
Threonine (Thr)	$HC-C(CH_3)(H)-OH$
Cysteine (Cys)	$HC-CH_2-SH$
Aspartate (Asp)	$HC-CH_2-C(=O)O^-$
Asparagine (Asn)	$HC-CH_2-C(=O)NH_2$
Glutamate (Glu)	$HC-CH_2-CH_2-C(=O)O^-$
Glutamine (Gln)	$HC-CH_2-CH_2-C(=O)NH_2$
Lysine (Lys)	$HC-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_3^+$
Histidine (His)	$HC-CH_2-$ (imidazole: NH, N)
Arginie (Arg)	$HC-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=NH_2^+)-NH_2$

- الفينيل آلانين phenylalanine والتيروزين tyrosine والتربتوفان tryptophan هي حموض أمينية عطرية aromatic. يرتفع الفينيل آلانين في مصل وأنسجة المرضى المصابين بعوز efficiency انزيم هيدروكسيلاز الفينيل آلانين phenylalanine hydroxylase (بيلة الفينيل كيتون- PKU phenylketonuria)، التـي تتميز بعدم القدرة على تخليق synthesis التيروزين من الفينيل آلانين. التيروزين هو طليعة الدوبامين dopamine والكاتيكولامينات catecholamines، ويمكن أن يفسفر في البروتينات بفعل كينازات التيروزين tyrosine kinases. يخدم الفينيل آلانين كطليعة precursor للسيروتونين cerotonine والميلاتونين melatonin ويمكن أن يتحول إلى النياسين niacin. إن الحموض الأمينية العطرية هي مقرات أولية للشطر الكيموتريبسينـي chymotrypsin cleavage في البروتينات.

الجدول 1.2: الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية الكارهة للماء

الحمض الأميني	السلسلة الجانبية
Glycine (Gly)*	$HC-H$
Alanine (Ala)	$HC-CH_3$
Valine (Val)	$HC-C(CH_3)(CH_3)-H$
Leucine (Leu)	$HC-CH_2-C(CH_3)(CH_3)-H$
Isoleucine (Ile)	$HC-C(CH_3)(H)-CH_2-CH_3$
Proline (Pro)	$HC-CH_2-CH_2-CH_2-N$ (ring)
Phenylalanine (Phe)	$HC-CH_2-C_6H_5$
Tyrosine (Tyr)	$HC-CH_2-C_6H_4-OH$
Tryptophan (Trp)	$HC-CH_2-$ (indole, NH)
Methionine (Met)	$HC-CH_2-CH_2-S-CH_3$

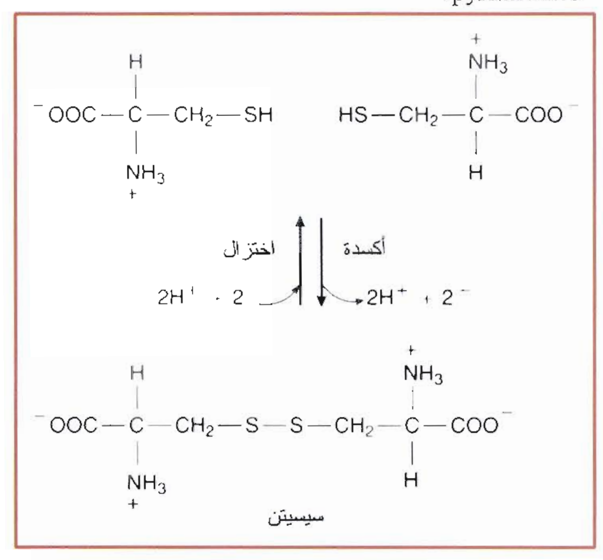
* Hydrophobic compatible

- المثيونين methionine هو حمض أمينـي حاوٍ على الكبريت sulfur، وهو – دائماً – الحمض الأمينـي الأول المتضمن incorporated إلى عديد الببتيدات، لكن يمكن أن ينـزع

لاحقاً. يخدم S-أدينوزيل ميثونين S-adenosyl methionine كمعطٍ للكربون الوحيد single carbon donor. المثيونين هو مقر الشطربروم السيانوجين cyanogen bromide في البروتينات.

الحموض الأمينية المسترطبة ذات السلاسل الجانبية التي تشكل روابط هيدروجينية وتوجد على الوجيهات السطحية مع الماء. (الجدول 2.2).

- السيرين serine والثيريونين threonine هي حموض أمينية حاوية على الهيدروكسيل hydroxyl. يمكن أن يفسفر phosphorylated كل منهما بفعل كينازات مختلفة. يخدم السيرين كمعط لكربون وحيد إلى رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate (THF) لينتج N10,N5 – متيلين THF والغليسين.
- السيستئين cysteine مثل نظيره couterpart الكاره للماء المثيونين هو حمض أميني يحوي الكبريت. يمكن أن تخضع مجموعة الثيول thiol group (الجذر SH) فيه للأكسدة المحفزة بالإنزيم catalysed، لكنه أيضاً حساس للأكسدة بالهواء، مشكلاً السيستئين. السيستين هو أحد مكونات الغلوتاتيون glutathione، والغلوتاتيون هو مضاد أكسدة antioxidant خلوي قابل لإعادة الدورة recyclable. يمكن أن يشكل روابط متصالبة crosslink ثنائية السلفيد disulfide تساهمية covalent (الشكل 2.2) تثبت بنية البروتينات وبشكل خاص البروتينات المفرزة secreted proteins.
- الأسبارتات aspartate والأسبارجين aspargine والغلوتامات glutamate والغلوتامين glutamine هي حموض أمينية حمضية وكذلك أميداتها amides. يحمل كل من الغلوتامات والأسبارتات شحنة سلبية في pH 7. يتوسط أسبرتات ترانسفيراز aspartate aminotransferase (AST) تفاعل الأسبرتات مع الأوكسال أسيتات وكذلك يتوسط الآلانين أمينوترانسفيراز alanine aminotransferase (ALT) تفاعل الغلوتامات مع ألفاكيتوغلوترات. الأسبارجين والغلوتامين هما حمضان أمينيان معتدلان وقطبيان. يتشكل الغلوتامين عن طريق فعل سنثيتاز الغلوتامين في الدماغ والكبد لإزالة سمية detoxify الأمونيا، ويخدم أيضاً كمعط لنتروجين الأميد في التخليق البيولوجي biosynthesis للبورينات purines والبيريميدينات pyrimidines.



الشكل 2.2: التوازن بين السيستئين والسيستين. ينتج السيستين فقط من الحلمهة الحمضية acid hydrolysis الإجمالية للبروتين. يتم تشكل الروابط ثنائية السلفيد disulfide بتحفيز إنزيمي في الخلايا.

- الليزين lysine والهيستيدين histidine والأرجنين arginine هي حموض أمينية قاعدية basic. تحمل شحنة إيجابية في 7pH. الليزين والأرجنين هما مقر شطر cleavage التربسين trypsin في البروتينات ويوجد كلاهما بتراكيز عالية في الهيستونات histones. الهيستيدين هو قاعدي ضعيف وغير مشحون في 7pH. ويشكل الهيستيدين أحد الروابط الستة التناسقية coordination مع الحديد الثنائي Fe^{++} في المجموعة الضميمة prothetic group للهيم في الهيموغلوبين hemoglobin والميوغلوبين myglobin. للأرجنين (pKa~14) دائماً شحنة إيجابية بدرجة الـ pH المعتدلة، وله دور هام في ربط الجزيئات الأنيونية، مثل الحموض النووية.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

المعالجة بالأسبارجيناز

تتطلب بعض أنماط خلايا ابيضاض الدم leukemia الأسبارجين بكميات كبيرة، مما يجعل إعطاء الأسبارجيناز جهازياً (يتحلمه الأسبارجين إلى الأسبارتات والأمونيا) معالجة فعالة.

نقاط رئيسية عن الحموض الأمينية

- الحموض الأمينية التي تكون عديدات الببتيد ذات بنية متسقة وتختلف فقط بسلاسلها الجانبية، ويمكن تصنيفها بدرجة كراهيتها للماء وطبيعة المجموعات الوظيفية للسلاسل الجانبية.
- تحدد متوالية السلاسل الجانبية للحموض الأمينية البنية الفطرية native الثالثية (tertiary) للبروتينات التي تحويها.
- للحموض الأمينية الحرة وظائف بيولوجية في استقلاب الطاقة المتوسطي، في الجهاز الصماوي endocrine system، وفي الوظيفة العصبونية neuronal function.

الكربوهيدرات CARBOHYDRATES

يمكن أن توصف الكربوهيدرات (السكاكر) بالألدهيدات aldehydes أو الكيتونات ketones عديدة الهيدروكسيل polyhydroxy. الصيغة الجزيئية العامة للكربوهيدرات هي $C_x(H_2O)_x$ حيث $x = 6$ للهيكسوز hexose. إن مجموعات الهيدروكسيل والألدهيد والكيتون هي مقرات sites كامنة للتفاعل والتعديل التـي تنتج مشتقات السكاكر.

تسمية السكاكر carbohydrate Nomenclature

طول السكر يحدده عدد الموحودات monomers (الجدول 3.2). يُدعى السكر aldose إذا كانت مجموعته الكربونلية هي الدهيدية وإذا كانت كيتوزية يُدعى السكر ketose. يُمثَّل عدد ذرات الكربون بسابقة مُتعلِّق بها، على سبيل المثال التريوز triose (3C)، البنتوز pentose (5C) والهيكسوز hexose (6C).

الجدول 3.2: تصنيف الكربوهيدرات

الصنف	التركيب الموحودي	أمثلة
أحادي السكاريد (سكر بسيط)	1	غلوكوز، فركتوز، ريبوز
مشتق أحادي السكاريد	1	حموض سكرية، كحولات، سكاكر أمينية
ثنائي السكاريد	2	لاكتوز، سكروز، مالتوز
قليلات السكاريد	2 - 10	مستضدات الزمرة الدموية
عديدات السكاريد	10+	نشاء، غليكوجين

بنية الكربوهيدرات Carbohydrate Structure

يمكن أن توجد الكربوهيدرات بشكلين: سلسلة مفتوحة open-chain (خطية linear) أو متحلقنة cyclized (حلقة ring). يصطلح على تسمية شكل السلسلة المفتوحة (الشكل 3.2) ارتسام فيشر Fisher projection وفيها يكون الأكسجين الأكثر أكسدة على القمة أو قربها. تشمل الخصائص الفيزيائية الكيميائية للكربوهيدرات ما يلي:

- على الأقل كربوناً واحداً لا متناظراً، وهذا يجعل الجزيء فعالاً بصرياً (يدور الضوء المستقطب polarized light).
- يبدأ ترقيم ذرات الكربون من أعلى (قمة) إسقاط فيشر (النهاية المؤكسدة oxidized end).
- يُحدد التهايؤ D (D configuration) أو L بوضعية مجموعة الهيدروكسيل على الكربون الأبعد من الكربونيل (مثلاً إذا كانت إلى اليمين فالسكر D).
  - يشكل مزيج متساو من الأشكال D و L يدعى مزيج راسيمي racemic mixture.
  - تدعى السكاكر التـي تختلف بتوضع الزمرة الهيدروكسيلية على ذرة كربون واحدة فقط: مصاوغاً صنوياً epimers (مثل الغلوكوز glucose والغالاكتوز galactose).

Triose | Hexoses

D-Glyceraldehyde | D-Glucose | D-Galactose | D-Fructose

Aldoses | Ketose

الشكل 3.2: بنـى السلسلة المفتوحة للكربوهيدرات

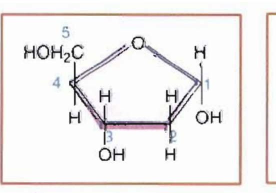
ملاحظة: يشير كل من D و L إلى التهايؤ حول الكربون، لا إلى دوران الضوء المستقطب، يشير مصطلحا: ميمن dextrorotatory وميسر levorotatory إلى دوران الضوء إلى اليمين أو إلى اليسار على التتالي.

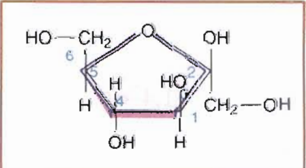
الملامح الرئيسية للشكل الحلقي:

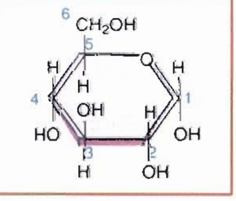
- تفاعـل تكثف condensation الهيدروكسيل مع الكربونيل

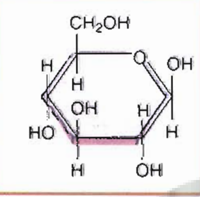
ينتج بنية حلقية يشار إليها بـــ هيمي آسيتال hemiacetal وهيمي كيتال hemiketal.

- يصطلح على تسمية الشكل الحلقي المسطح بارتسام هاورث Haworth projection حيث يكون معظم الأكسجين المؤكسد على أو قرب اليمين.
- يمكن أن يشكل الريبوز منـــزوع الأكسجين (الديوكسي ريبوز deoxyribose) والفركتوز حلقات فورانوز furanose (بعضوية) خماسية أو سداسية الحلقة (الشكل A4.2 وB4.2).
- يوجد الغلوكوز (الشكل C4.2 وD4.2) بشكل أساسي كحلقة بيرانوز (حلقة سداسية) pyranose ring بعضوية 6 ذرات كربون.
- يخلق التحلقن مركزاً لا تناظرياً asymmetric center جديداً على كربون الكربونيل (مصاوغ كربونيلي anomeric).
- يوجد الشكل الحلقي من الغلوكوز متوازناً مع شكل السلسلة المفتوحة (تدوير متبدل mutarotation)، (الشكل 5.2) بنسبة 1:40,000، يخلق هذا التوازن مزيج راسيمي من مصاوغ كربونيلي α (تكون مجموعة الهيدروكسيل α متوجهة إلى الأسفل) والمصاوغ الكربونيلي β (تكون مجموعة الهيدروكسيل α متوجهة إلى الأعلى). تختلف المصاوغات الكربونيلية فقط في التهايؤ على الكربون الأول، الكربون المصاوغ الكربونيلي: الأنوميريك (انظر الشكل C4.2 وD4.2).

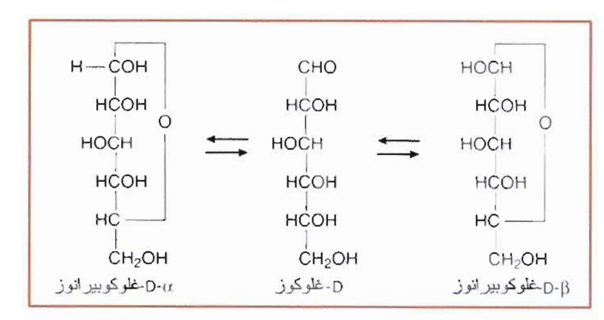








الشكل 4.2: البنية الحلقية لبعض السكاكر الشائعة: **A** دياكسي ريبود، **B** فركتوز، **C** α-D- غلوكوز، **D** β-D- غلوكوز.



الشكل 5.2: تدوير الغلوكوز mutarotation. في حال التوازن β=62%، α = 38%

الروابط الغليكوزيدية والبلمرة

Glycosidic Bonds and Polymerization

تتشكل الغليكوزيدات glycosides عندما تتكاثف مجموعة الهيدروكسيل على الكربون المصاوغ لسكر مع مجموعة لجزيء آخر لتشكل ارتباط أسيتال أو كيتال (الشكل 6.2)، المعروف بالرابط الغليكوزيدي. فالغليكوزيدات التـــي تتشكل من الغلوكوز هي غلوكوزيدات gucosides، أما المركبات التـــي تتشكل من الفركتوز فهي فركتوزيدات fructosides. إذا كان السكر هو الجزيء الثانـــي المشكل للأسيتال، يكون الغليكوزيد الناتج ثنائي السكريد (الجدول 4.2).

الشكل 6.2: تشكل الاسيتال

الجدول 4.2: الغليكوزيدات العديدة المتشكلة عن طريق التكاثف بين سكر ومجموعة هيدروكسيل سكر آخر

غليكوزيد	الكحول	السكر
غليكوزيد	أي	غلوكوز
فروكتوزيد	أي	فركتوز
ثنائي السكريد	سكر	غلوكوز
ثلاثي السكريد	ثنائي السكريد	غلوكوز
ميثيل α-D غليكوزيد	كحول ميثيلي	غلوكوز

تحدث بلمرة polymerization الغلوكوز بتشكيل متتابع للروابط الغليكوزيدية بين كربون المصاوغ الكربونيلي للموحود

ومجموعة الهيدروكسيل لعديد السكريد النامي. الروابط في عديدات السكريد مثلُ بلمرة الحموض الأمينية والحموض النووية، تقرأ من اليسار إلى اليمين مشتملة مواصفات شكل المصاوغ الكربونيلي (مثلاً الروابط α-1,4 تمثل المصاوغ الكربونيلي α متجهة إلى الأسفل من الكربون 1 من الموحود المتكاثف مع الكربون 4 من السكر الثانـــي).

ملاحظة: تثبِّت الروابط الغليكوزيدية الشكل الحلقي، لأنها تمنع تشكل البنية الخطية والتدوير المتبدل.

يؤكسد محلول فهلنغ Fehling's السكاكر المختزلة reducing لينتج تفاعل لونـــي. يشمل هذا السكاكر ذات الحلقة التـــي يمكن أن تفتح لتعرض expose مجموعات الكربونيل المتفاعلة.

- تشمل السكاكرُ المختزلةُ وحيدات السكاريد mono-saccharides وقليلاتِ السكريد oligosaccharide جميعَها: الغلوكوز والغالاكتوز والفركتوز والمالتوز واللاكتوز.
- والسكاكر اللامختزلة nonreducing sugars: السكروز والتريهالوز trehalose (بنـــى حلقية لا يمكن فتحها) وعديدات السكاريد polysacchrides. عديداتُ السكاريد الكبيرة، مثل الأميلوز ، الغليكوجين glycogen والنشاء لها نهاية اختزالية واحدة لكل سلسلة مكثور، وهي – وإن كانت تملك مجموعة سكرية حقيقية مختزلة واحدة- تُعد بشكل عام عديدات سكاريد غير مختزلة.

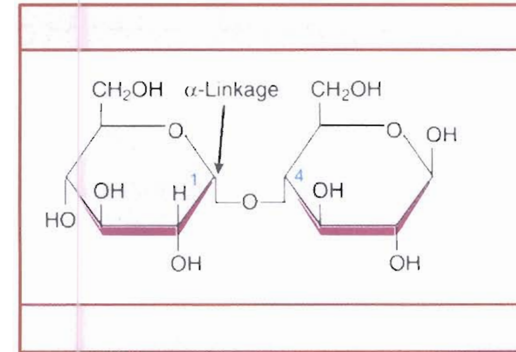
ثنائيات السكاريد وعديدات السكاريد
Disaccharide and Polysaccharides

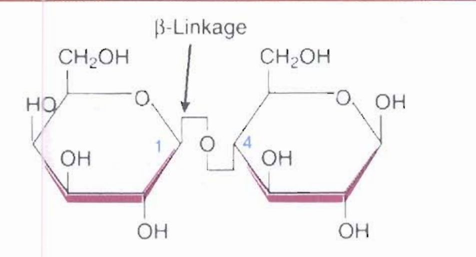
يشكل الغلوكوز روابط غليكوزيدية باتحاد بعضه مع بعضه الآخر ومع الفركتوز والغالاكتوز لينتج ثلاث ثنائيات سكاريد هامة غذائياً (الشكل 7.2):

السكروز sucrose: غلوكوز + فركتوز، سكر المائدة.

اللاكتوز lactose: غلوكوز + غالاكتوز، سكر الحليب.

المالتوز maltose: غلوكوز + غلوكوز حصيلة هضم النشاء.





الشكل 7.2: ثنائيات السكاريد الهامة غذائياً.

عديدات السكاريد الهامة غذائياً ثلاثة وتتكون بمجملها بشكل كامل من الغلوكوز.

- النشاء starch (مكونان رئيسيان):
  - الأميلوز amylose (روابط α-1,4) له بنية خطية linear structure فقط.
  - الأميلوبكتين amylopectin (روابط α-1,4 + روابط 1,6 -α) ذات بنية متفرعة ، تحدث نقطة التفرع كل 25-30 ثمالة غلوكوز (الشكل 8.2).
- للغليكوجين بنية مشابهة للأميلوبكتين لكنها أكثر تفرعاً (كل 8-12 ثمالة غلوكوز).
- السيللوز cellulose (روابط β-1,4) ذو بنية غير متفرعة.
  - هو عديد السكريد البنيوي للخلايا النباتية.
  - هو مصدر الألياف fiber الهام في القوت، لا يحلمه بالإنزيمات الهاضمة، وليس له قيمة حرورية caloric value.

- الحمض الهيالوروني hyaluronic acid، الهيبارين heparin، والبكتين pectin تدعى عديدات السكاريد المتغايرة heteropolysaccharides، لأنها تتشكل من سكاكر مختلفة عديدة، وحموض سكرية وسكاكر أمينية amino sugars.

الباثولوجيا PATHOLOGY

ارتباط البروتين بالغليكوزيل protein glycosylation
السكاكرُ ذات المجموعات الألدهيدية تتفاعل أيضاً مع المجموعات الأمينية الأولية primary amino group على البروتينات. تفاعل الارتباط بالغليكوزيل غير القابل للعكس nonreversible، يشكل منتجات نهائية end products مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالغليكوزيل advanced، وإذا تم حدوثه بشكل زائد كما هو الحال في الداء السكري غير المنضبط uncontrolled diabetes، فإنه يقود إلى مرض وعائي صغري microvascular disease. يقاس مدى فرط سكر الدم hyperglycemia عند السكريين عن طريق معايرة الهيموغلوبين hemoglobin A_{1C}، الذي يتشكل من ارتباط الغليكوزيل ارتباطاً غير قابل للعكس مع المجموعات الأمينية الانتهائية terminal.

نهاية لا مختزلة
نهاية مختزلة
روابط غليكوزيدية α(1→4)

A

روابط غليكوزيدية α(1→6)
روابط غليكوزيدية α(1→4)

B

الشكل 8.2: بنية عديد السكاريد. **A**. بنية الأميلوز الخطية. **B**. بنية الأميلوبكتين المتفرع (روابط غليكوزيدية مع الكربون 6).

مشتقات الكربوهيدرات

Carbohydrate Derivatives

بسبب وفرة مجموعات الهيدروكسيل في جزيئات السكر فإنها يمكن أن تشكل أنماطاً عديدة من مشتقات الكربوهيدرات.

- *الحموض السكرية sugar acids*: أكسدة الغلوكوز على الكربون 1 تنتج حموضاً "onic" مثل حمض الغلوكونيك gluconic acid، والأكسدة على الكربون 6 تنتج حموضاً "uronic" مثل حمض الغلوكورونيك glucuronic acid (الشكل 9.2). تشارك الحموض "uronic" بشحنة سلبية في سلاسل عديدات السكاريد، التي تعزز ارتباط الكاتيونات cations. يقترن حمض الغلوكوروني مع البيليروبين bilirubin في الكبد. حمض الأسكوربيك ascorbic acid، أو فيتامين C هو ناتج استقلاب حمض الغلوكورونيك، باستثناء المقدمات primates (أعلى رتب الثديات) والقبعة guinea pigs.
- *السكاكر منزوعة الأكسجين deoxy sugars*: اختزال reduction الريبوز على الكربون 2 ينتج الريبوز منزوع

الأكسجين deoxyribose على الكربون2 (2 ديوكسي ريبوز).

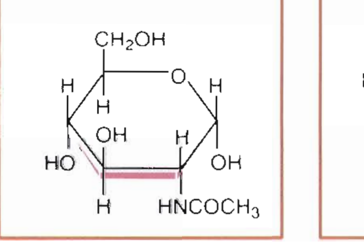
الشكل 9.2: **A**. تشكل حمض الغلوكورونيك وحمض الغلوكونيك عن طريق أكسدة الغلوكوز. **B**. غلوكورونيد البيليروبين bilirubin glucoronide.

- *الكحولات السكرية sugar alcohols*: تدعى أيضاً البوليول polyol، وهي لا تملك أي مجموعات كربونيلية (الجدول 5.2)، حيث تختزل المجموعة الألدهيدية أو الكيتونية للألدوزات أو الكيتوزات، منتجة بوليولاً مختزل.

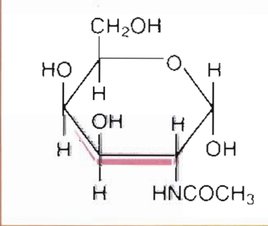
الجدول 5.2: الكحولات السكرية

السكر	الغول المشتق	الأهمية
الغليسير ألدهيد	الغليسيرول	متوسط في استقلاب الدهن، مكون لثلاثيات الغليسيريد
الغلوكوز	السوربيتول (الغلوسيتول)	يرتفع تركيزه في عدسات العين في السكري، في الساد
الغالاكتوز	غالاكتيتول (دوليسيتول)	يرتفع تركيزه في عدسات العين في الغالاكتوزيميا، وفي الساد
الكسيلولوز	الكسيليتول	محلي صناعي

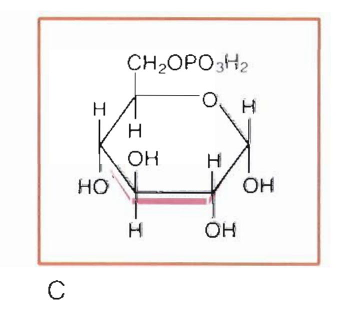
- *السكاكر الأمينية amino sugars*: استبدال مجموعة الهيدروكسيل على الكربون 2 بمجموعة أمينية ينتج الغلوكوزامين glucosamine والغالاكتوزامين galactos-amine. تؤستل acetylated عادة هذه المجموعة الأمينية (الشكل 10.2) منتجة سكراً معتدلاً.
- *استرات السكاكر sugars esters*: ينتج تفاعل حمض الفسفوريك مع مجموعة هيدروكسيل أو أكثر أسترات السكر مثل غلوكوز–6– فسفات (انظر الشكل 10.2).



A



B



C

الشكل 10.2: بنية: **A**. N – أستيل غلوكوزامين، **B**. N – أستيل غالاكتوزامين، **C**. غلوكوز–6– فسفات.

نقاط رئيسية عن الكربوهيدرات

- الكربوهيدرات (السكاكر) هي مجموعة كبيرة من ألدهيدات عديدة الهيدروكسيل أو من كيتونات عديدة الهيدروكسيل، وتصنف تبعاً لعدد ذرات الكربون، إذا وُجِد الكربونيل ألدهيد أو كيتون، أو أي تعديلات أو إضافات attachment.
- لوحيدات السكاريد توازنٌ بين السلسلة المفتوحة والبنية الحلقية، علماً بأن بنية السلسلة المفتوحة تتفاعل مع محلول فهلنغ (السكر المختزل).
- يمكن أن تتفاعل البنية المتحلقة مع مجموعات كحولية أخرى لتشكل الأسيتال الذي يمنع انفتاح الحلقة، تحدث البلمرة عندما يتشكل الأسيتال مع سكاريد وحيد آخر.
- تنجز مشتقات عديدات السكاريد العديد من الوظائف بالإضافة إلى استقلاب الطاقة المتوسطي intermediary energy metabolism، مثل الاقتران conjugation مع الجزيئات الذوابة بالشحم وتعديلات متخصصة specialized modification على مكونات الغشاء.

الحموض الدهنية FATTY ACIDS

الجزيئات الشحمية lipid molecules كارهة للماء بسبب انخفاض عدد المجموعات الوظيفية التـــي تستطيع تشكيل روابط هيدروجينية للماء. تولد هذه الكراهية للماء نوعاً خاصاً من السلوك في بيئة مائية. تشكل بعض الجزيئات الذوابة في الدهن، مثل ثلاثيات الغليسيريد، قطيرات دهنية fat droplets تقلل مساحة الوجيهة مع الماء، أمَّا بعضها الآخر مثل الحموض الدهنية التـــي تحوي على مجموعات وظيفية قطبية مختلفة، فقادر على تشكيل وجيهة مع الماء، منتجاً أغشية أو مذيلات micelles.

تسمية الحموض الدهنية

Fatty Acid Nomenclature

الحموض الدهنية هي حموض وحيدة الكربوكسيل monocarboxylic acid تتكون من سلسلة كربون أليفاتية aliphatic غير متفرعة. معظمها (>95%) ذو عدد زوجي من ذرات الكربون بطول سلسلة 16-20 ذرة كربون. توجد بعض الحموض الدهنية ذات العدد الفردي odd-numbered من ذرات الكربون في القوت diet. تكون ذرات كربون الحموض الدهنية إما مشبعة saturated بالهيدروجين أو لا مشبعة unsaturated عندما تحوي رابط مضاعف double bond واحد أو أكثر بين كربون – كربون وتصنف سلسلةً قصيرةً (2 – 4 ذرات كربون)، أو سلسلة متوسطة (6 – 10 ذرات كربون)، أو سلسلة طويلة (12 – 26 ذرة كربون).

تسمى الحموض الدهنية إما باسم شائع common name أو باسم منهجي systematic name (الجدول 6.2). تدعى الحموض الدهنية المشبعة تبعاً لأطوالها، والحموض الدهنية اللامشبعة بموضع الروابط المضاعفة. للحموض الدهنية اللا مشبعة منهجيّ ترقيم لتحديد موضع الروابط المضاعفة:

- نظام الترقيم دلتا delta numbering system (الشكل 11.2)، تصنف فيه الحموض الدهنية بثلاثة أرقام: عدد ذرات الكربون، عدد الروابط المضاعفة، وموضع الروابط المضاعفة. مثلاً حمض اللينولئيك linoleic acid يحدد بنظام الترقيم المنهجي (دلتا): $18{:}2\ \Delta^9, \Delta^{12}$ أي أن عدد ذرات الكربون 18 وعدد الروابط المضاعفة 2 وموقع الرابطين المضاعفين بعد الكربون 9 و الكربون 12 من النهاية الكربوكسيلية.
- نظام الترقيم أوميغا omega numbering system (انظر الشكل 11.2) تصنف ابتداءً من الكربون الأبعد (الميتيل methyl) عن الوظيفة الكربوكسيلية، التـــي تدعى الكربون ω (مثلاً الحموض الدهنية أوميغا–3 لها رابط مضاعف واحد بين الكربون الثالث والرابع من نهاية الجزيء).

يشار أيضاً للكربون 2 و3 بكربون α وβ حيث يقعان في المواقع α وβ بالنسبة للمجموعة الكربوكسيلية.

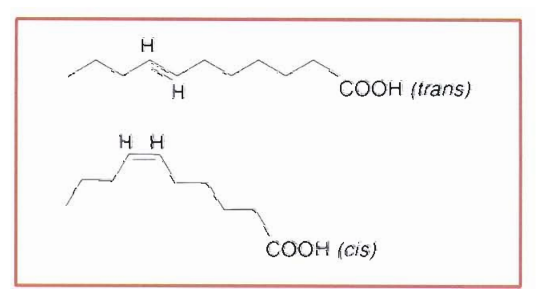
الجدول 6.2: تسمية الحموض الدهنية

عدد ذرات الكربون	عدد الرابط المضاعف	الاسم المنهجي	الاسم الشائع
16	0	Hexadecanoic	بالمتيك
18	0	Octadecanoic	ستيريك
16	1	*Cis*-Δ^9-hexadecanoic	بالميتولئيك
18	1	*Cis*-Δ^9-octadecanoic	اوليك
18	2	All-*cis*-Δ^9,Δ^{12}-octadecadienoic	لينولئيك
18	3	All-*cis*-Δ^9,Δ^{12},Δ^{15}-octadecatrienoic	لينولينيك
20	4	All-*cis*-Δ^5,Δ^8,Δ^{11},Δ^{14}-eicosatetraenoic	أراكيدونيك

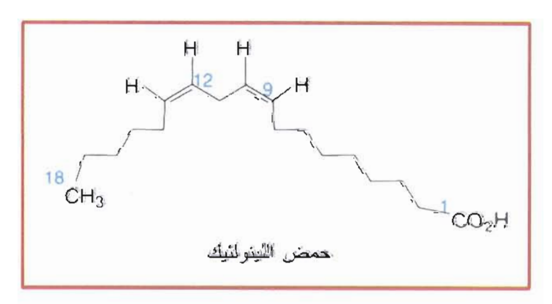
	النهاية الكربوكسيلية									النهاية ω–
	COOH	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_3
الترقيم Δ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الترقيم ω	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
دلالة الحرف		α	β	γ	δ					

الشكل 11.2: ترقيم ذرات كربون الحموض الدهنية.

يحدد التهايؤ حول الروابط اللامشبعة كـ مقرون cis ومفروق trans (الشكل 12.2). تحتوي الحموض الدهنية التـي تصادف طبيعياً روابط مضاعفة مقرونة، بينما تحتوي الحموض الدهنية اللامشبعة المهدرجة hydrogenated جزئياً بعضَ الروابط المضاعفة المفروقة.



A

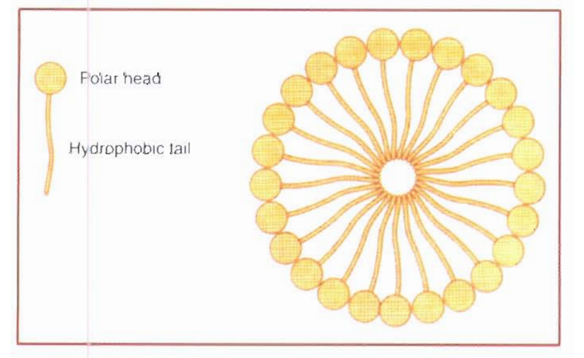


B

الشكل 12.2: **A**. التهايؤ المقرون مقابل المفروق للرابط للمضاعف. **B**. حمض اللينولئيك

خصائص الحموض الدهنية
Fatty Acid Properties

تشكل الحموض الدهنية مذيلات كروية spherical micelles في الماء ناجمة عن خصائص زمرها المتقابلة amphipathic (تمتلك كلاً من النهاية القطبية polar end [المجموعة الكربوكسيلية carboxylate group] والنهاية اللا قطبية nonpolar end [السلسلة الهيدروكربونية hydrocarbon chain]). تشكل الحموض الدهنية المذيلات الكروية بواسطة توجيه السلاسل الهيدروكربونية سوية إلى المركز، وبالتالي تنظيم المجموعات االكربوكسيلية القطبية على السطح إلى الروابط الهيدروجينية مع الماء (الشكل 13.2).



الشكل 13.2: تشكيل الحموض الدهنية المذيلة micelle.

تحدد درجات انصهار melting points الحموض الدهنية تبعاً لطول السلسلة ولدرجة اللا إشباع unsaturation (الجدول 7.2).

- زيادة الطول تزيد نقطة الانصهار.
- زيادة اللا إشباع تنقص من نقطة الانصهار.
- اللا إشباع المقرون يخفض نقطة الانصهار أكثر من اللا إشباع المفروق.

الجدول 7.2: تأثير طول السلسلة واللا إشباع على درجة انصهار الحموض الدهنية

طول السلسلة	المشبع	درجة الانصهار	اللا مشبع	درجة الانصهار
C_{16}	البالميتيك	63	البالميتوليك (Δ^{9})	0.5
C_{18}	الستيريك	70	البالميتوليك (Δ^{9})	13.0
C_{18}			البالميتولييك ($\Delta^{9,12}$)	-5.0
C_{18}			البالميتولنيك ($\Delta^{9,12,15}$)	-10.0

ثلاثيات الغليسيريد Triglycerides

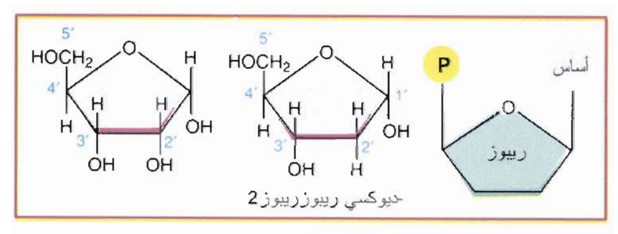
يُحدِث وجود الزمرة الكربوكسلية الحرة في الحموض الدهنية مشكلتـــي المنظف detergent والتناضحية osmotic في الخلية التـــي تختزن الدهن. تحل هذه المشكلة عن طريق أسترة المجموعات الكربوكسيلية الحرة مع الغليسيرول glycerol. يمكن أن يؤستر الغليسيرول مع واحد أو اثنين أو ثلاثة من الحموض الدهنية ليشكل أحادية -mono، ثنائية -di أو ثلاثية -tri الغليسيريد. عندما تؤستر الحموض الدهنية إلى كحولات ذوات 14-18 ذرة كربون تدعى الشموع waxes. توجد الشموع في الإفرازات البشروية epidermal secretion كتلك التـــي تفرز من القناة الأذنية الخارجية.

نقاط رئيسية عن الحموض الدهنية

- الحموض الدهنية هي حموض وحيدة الكربوكسيل تتكون من سلاسل هيدروكربونية غير متفرعة بعدد من 3 إلى 26 ذرة كربون، تصنف تبعاً لعدد ذرات الكربون ومدى وموضع أي من الروابط اللا المشبعة.
- تشكل الحموض الدهنية الحرة مذيلات عن طريق مشاركة السلاسل الهيدروكربونية باتجاه المركز وتوجيه مجموعة الحمض الكربوكسيلي باتجاه السطح.
- يمكن أن تتأستر الحموض الدهنية الحرة مع الغليسيرول لتنتج جزيئاً لا يبدي مشاكل تناضحية أو تفاعلات جانبية غير مرغوبة.

الحموض النووية NUCLEIC ACIDS

تتكون الحموض النووية من وحدات موحودية monomeric تدعى النوكليوتيدات nucleotides التـــي يمكنها أن تنضم مع بعضها لتشكل عديدات النوكليوتيد polynu-cleatides. للحموض النووية مستويات عديدة من البنية. كما هو الحال في البروتينات، فإن البنية الأولية تُمثل بمتوالية خطية للنوكليوتيدات، وتتضمن البنية الثانوية بنية حلزونية helical نظامية طويلة تتثبت عن طريق الروابط الهيدروجينية. البنية الثالثية (التـــي وردت في الفصول التـــي تناولت تخليق حمض الديوكسي ريبونوكليك deoxyribonucleic acid [DNA] وحمض الريبونوكليك ribonucleic acid [RNA]) تتضمن انحناء bending البنية ثلاثية الأبعاد three-dimensional للحلز helix الذي يُشاهد في تشكيل بنية الرنا النقال المكتنـــز compacted transfer RNA (tRNA) أو في تشكيل الجسيمات النووية nucleosomes بواسطة الدنا.



الشكل 14.2: علاقة الفسفات والأساس مع الريبوز في البنية العامة للنوكليوتيد.

بنية النوكليوتيد Nucleotide Structure

تنظم بنية النوكليوتيد حول الريبوز ribose أو الديوكسي ريبوز deoxy ribose (الريبوز منـــزوع الأكسجين) (الشكل 14.2).

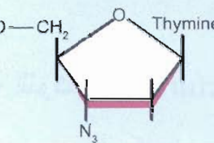
- يرتـــبط أساس البورين أو البيريميدين بالكربون- ′1 في السكر.
- ترتبط مجموعة فسفات واحدة أو أكثر بالكربون ′5- في السكر.
- يدخر الكربون ′3- للارتباط مع الفسفات لنوكليوتيد آخر خلال البلمرة polymerization.
- يحدد الكربون - ′2 إذا كان النوكليوتيد ديوكسي ريبونوكليوتيد deoxyribonucleotide (′H–2 في مكان OH) أو ريبونوكليوتيد ribonucleotide (′OH–2).
- إن الدنا والرنا هي مكثورات polymers للديوكسي ريبوز والريبوز مرتبطة عن طريق الارتباط ثنائي الأستر الفسفاتـــي بمجموعات الهيدروكسيل ′3 و′5 من وحدات البنتوز اللاحقة. وقد وُجد خمسة أسس في الرنا والدنا (الشكل 15.2):
- يوجد اليوراسيل uracil في الرنا بينما يوجد شكله المُمثيل methylated (التيمين thymin) في الدنا.
- يوجد كل من السيتوزين والأدنين والغوانين في كل من الدنا والرنا.
- توجد الأسس غير المعتادة مثل البسودو اليوراسيل pseudouracil (الكاذب) في الرنا النقال messenger RNA

و5- ميتيل سيتوزين 5methylcytosine في الدنا، وتنتج عادة عن طريق الانتساخ بتعديلات بعد الانتساخ (تعديلات ما بعد الانتساخ posttranscri-ptional modification).

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الأدوية المضادة للفيروسات Dideoxy antiviral drugs

يتم حصر مقر الكربون -'3 في الأدوية المصممة لمنع تخليق الدنا بفعل انزيم المنتسخة العكسية reverse transcriptase. تشمل أمثال هذه الأدوية Azidothymidine (ZTA) (المعروف حالياً بـ Azidovudine المبين أدناه). لايمكن إطالة هيكل backbone فسفات السكر بعد تضمين AZT إلى طاق الدنا النامي. يستخدم هذا الصنف كعوامل مضادة للفيروسات antiviral agents في معالجة امراض مثل الـ AIDS.



○ يشارك البسودو يوراسيل (الكاذب) في البنية الثالثية tertiary للرنا النقال.

• تحمي المتيلة mathylation النوكليوتيدات من الهضم digestion بفعل النوكليلاز nuclease.

الجدول 8.2: تسمية النوكليوتيدات

الأساس	النوكليوزيد	النوكليوتيد
الرنا *ARN*		
الغوانين	الغوانوزين	الغوانيلات (GMP)
الأدينين	الأدينوزين	الأدينيلات (AMP)
اليوراسيل	اليورايدين	اليوريديلات (UMP)
السيتوزين	السيتيدين	السيتيديلات (CMP)
الدنا *DNA*		
الغوانين	الديوكسي غوانوزين	الديوكسي غوانيلات (dGMP)
أدنين	الديوكسي أدينوزين	الديوكسي أدينيلات (dAMP)
التيمين	التيميدين	التيميديلات (dTMP)
السيتوزين	الديوكسي سيتيدين	الديوكسي سيتيدلات (dCMP)

الأسس غير المعتادة: 5- متيل سيتوزين، بسودويوراسيل

الأسس الشائعة: آدنين، غوانين، سيتوزين، تيمين، يوراسيل

الشكل 15.2: الأسس الشائعة وغير المعتادة في الدنا والرنا.

ديوكسي أدينوزين، ديوكسي غوانوزين، ديكوسي ثيميدين، ديوكسي سيتدين

الشكل 16.2: بنـى الديوكسي النوكليوزيد.

النوكليوزيدات nucleasides هي نوكليوتيدات nuc-leotides دون فسفات وتسمى تبعاً للأسس التي تتكون منها (الجدول 8.2). تظهر الديوكسي نوكليوزيدات deoxynucleosides في (الشكل 16.2).

البنية الأولية للدنا والرنا
Primary Structure of DNA and RNA

كل من الدنا والرنا عديد نوكليوتيد polynucleotides مرتبطة مع بعضها بروابط أسترية فسفاتية بين جزء moiety الريبوزمن النوكليوتيدات. يولد هذا هيكل (عمود فقري) ريبوز- فسفات" ونهاية ′5 التي تفسفر، وتحوي النهاية ′3 مجموعة هيدروكسيل حرة (الشكل 17.2).

الشكل 17.2: هيكل (backbone) الريبوز فسفات مع الأسس المرتكزة

- كما هو الحال في البنية الأولية لعديد الببتيد، يملك عديد النوكليوتيد متوالية sequence من السلاسل الجانبية - في هذه الحالة الأسس.
- تكتب بنية عديد النوكليوتيد دائماً من اليسار إلى اليمين في اتجاه ′5 إلى ′3. عادة تكتب كمتوالية أسس مع أو دون الإشارة إلى الفسفات، مثل pGpApC أو غوانيل - أدينيل - سيتوزين (GAC).

البنية الثانوية للدنا والرنا
Secondary Structure of RNA & DNA

يحدث اتحاد الطاقين strands التتميمين complementary للـ DNA-DNA، أو RNA-RNA أو DNA-RNA عن طريق ازدواج pairing متمم دقيق لكل من أساس بوريني وبيريميديني. وهذا يولد بنية منتظمة متوسعة extended مع ازدواج الأسس باتجاه المركز وتتجه روابط الريبوز فسفات باتجاه الحافة.

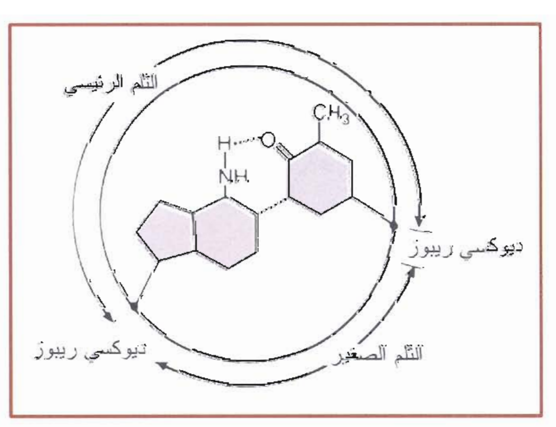
بالإضافة إلى الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال ازدواج الأسس، فإنه يتم تثبيت حلز الدنا بفعل قوى فاندرفالس Van der Waals والقوى الكارهة للماء الناتجة عن توضع stacking الأسس المتجاورة. حلزونات RNA-RNA أقل ثباتاً، لأن هيدروكسيل ′2 ريبوز لا يتوضع بشكل محكم مثل الديوكسي ريبوز في البنية الحلزونية المزدوجة.

يسمح بالازدواج فقط بين الأدنين/ التيمين (أزواج A-T) والغوانين / السيتوزين (أزواج G-C) مما يخلق علاقة تشاكلية isomorphic بين الطاقين (أي أن كل طاق يحدد نوعية الطاق المقابل) (الشكل 18.2).

الشكل 18.2: ازدواج الأسس المعياري وفق Watson- Crick.

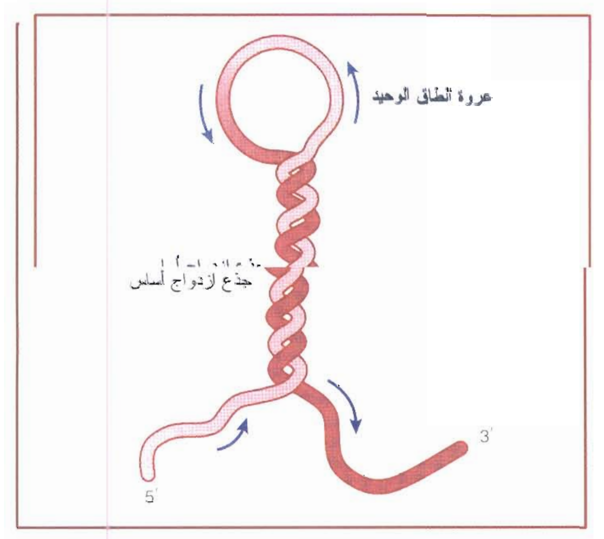
- يتوجه طاقا الدنا باتجاهين متعاكسين opposite (عكسية التوازي antiparallel).

- يوجد ثلاثة أشكال رئيسة من الدنا، وكلها عكسية التوازي وتحافظ على ازدواج أسس Watson- Crick:
  - الشكل B للدنا هو السائد والشكل الطبيعي يلتف إلى اليمين كل 10 أزواج من الأسس دورياً 34 أنغستروم كل لفة.
  - ينتج الشكل A عن طريق نزع ماء الدنا المنقى، يلتف إلى اليمين كل 11 زوجاً من الأسس دورياً 26 أنغستروم كل لفة.
  - الشكل Z هو المفضل للتمدد الطويل لتناوب alternating السيتوزين والغوانين، يلتف إلى اليسار كل 12 زوجاً من الأسس ودورياً 57 أنغستروماً، ويدعى أيضاً <Z-DNA.
- بما أن زوج الأسس يتوضع بزاوية فإن الثلمين groove في الحلز غير متساويين حجماً (الشكل 19.2)
- يدعى الثلم الأعرض بالثلم الرئيسي major groove ويدعى الثلم الأضيق بالثلمَ الصغير minor groove.
  - تمتد المجموعات الوظيفية لكل من البورين والبيريميدين بشكل وصفي باتجاه الثلمين، ويشمل هذا مجموعات المتيل على السيتوزين الممتل methylated وعلى التيمين.
- يمكن أن يتآثر interact كل من الإنزيمات والبروتينات البنيوية مع المجموعات الوظيفية في كل من الثلمين، مما يسمح لهما بتمييز متوالية ما، دون الحاجة لفك الحلز.



الشكل 19.2: يوضح مقطع عرضي لحلز الدنا المزدوج الثلم الرئيسي والصغير. لاحظ الشكل الفريد للمجموعات الوظيفية الممتدة إلى الثلم الرئيسي.

تعكس بنية الرنا دوره في التعبير الجيني gene expression. ويتم إنتاج الرنا دائماً بشكل طاق وحيد، يدعى الطاق ذا المعنى sense strand (الطاق المقابل antisense في الدنا يدعى أيضاً الطاق المرصاف template). تستطيع أي سلسلة مفردة من الرنا أن تعود وتنطوي على نفسها لتشكل بنية دبوس الشعر hairpin (ازدواج كامل completely paired) أو العروة الجذعية stem-loop (ازدواج جزئي) (الشكل 20.2)، هذا إذا احتوت متواليات تميمية تمكن الأسس من الازدواج. لاحظ أن ذلك يحفظ الطبيعة عكسية التوازي لازدواج الأسس. تشكل العروات الجذعية معظم بنية الرنا النقال tRNA.



الشكل 20.2: بنية العروة الجذعية في الرنا. لاحظ الاتجاه عكسي التوازي في جذع ازدواج أساس.

تمسخ الدنا Denaturation of DNA

كما هو الحال بالنسبة للبروتينات، يمكن أن تمسخ بنية الدنا بفعل عوامل فيزيائية وكيميائية. عندما يتمسخ الحلز عن طريق رفع درجة الحرارة، ينفصل كلا الطاقين أو ينصهر melt. يكتنف هذا تمزيق disruption كل من أزواج الأسس المتممة والقوى المتوضعة stacking الكارهة للماء. إذا تم خفض درجة الحرارة تدريجياً، فإن الطاقين المتتامين يعودان للطبيعة renature (يطوع reanneal) إلى الحلز الثنائي double helix. خلال خطوة التنوي nucleation البطيئة الأولية، تشارك متواليات متتامة قصيرة خلال الانتشار العشوائي random. يتبع هذا بالخطوة السريعة للارتباط (zipping)

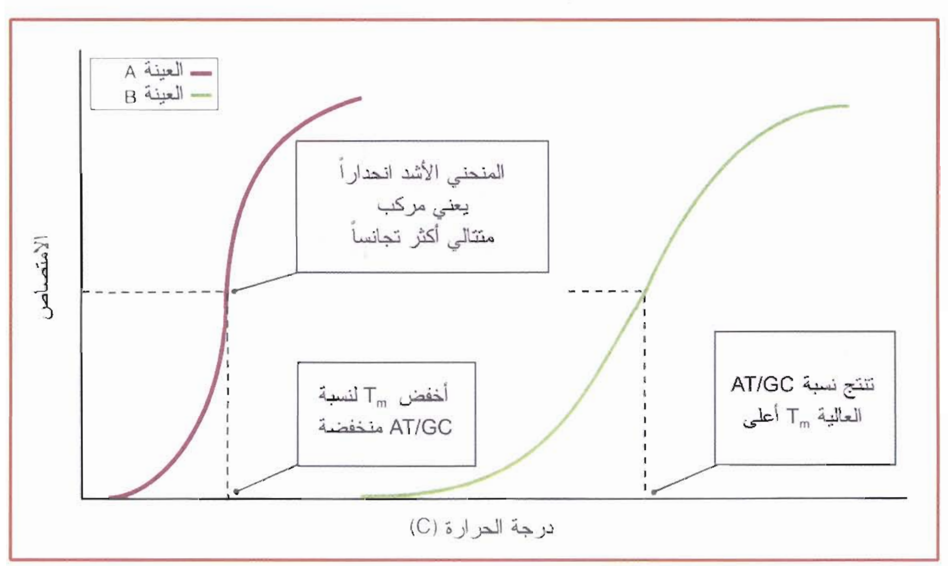
التـي يتم خلالها رصف للمتواليات المتنامة الباقية. إذا نقصت درجة الحرارة بسرعة كبيرة منعتْ خطوة التنوي.

تشمل عوامل التمسخ:

- درجة الحرارة العالية (لا فيزيولوجية): تفكك هذه الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال ازدواج الأسس المتتامة. وتنقص أيضاً التثبيت الكاره للماء الناجم عن توضع الأسس base-stacking.
- الـ pH العالية: تنتج شحنة سلبية قوية على مجموعات الأستر ثنائي الفسفات، مما ينتج تدافع شحنة charge repulsion بين الطاقين.

يقاس تمسخ الدنا عن طريق خاصة فرط التلون hyperchromicity أي زيادة الامتصاص absorbance الذي يبديه محلول الدنا بموجة طولها 260 نم عند التمسخ. تسبب زيادة درجة الحرارة انفكاك unwind الحلز وانفصاله إلى الشكل وحيد الطاق (امتصاص أكبر للـ UV). إذا رُسِمَ plotted الامتصاص مقابل زيادة درجة الحرارة، ينتج منحنـي الانصهار melting curve (الشكل 21.2). تدعى النقطة الوسطى من منحنـى الانصهار درجة الانصهار melting point (T_m).

- وتكون درجة الانصهار أعلى للعينات الحاوية على أسس أكثر من أزواج G-C (نسبة أعلى من GC/AT). في الشكل B من الدنا، تملك أزواج G-C ثلاثة روابط هيدروجينية في حين تملك أزواج A-T رابطاً هيدروجينياً واحداً.
- ومنحنـى الانصهار هو الأشد إنحداراً steeper للعينات المتجانسة homogeneous (متواليات متطابقة identical أو متشابهة similar) لجزيئات الدنا.



الشكل 21.2: منحنيات انصهار الدنا: تقارن نسبة GC/AT المنخفضة مع نسبة GC/AT المرتفعه، ومقارنة الانحدار الشديد مع الانسياب الأعرض.

نقاط رئيسية عن الحموض النووية

- النوكليوتيدات التي تحوي الحموض النووية ذات بنية متسقة وتختلف بشكل أولي بالأساس البوريني أو البيريميديني. وتصنف تبعاً للأساس، وحالة أكسدة الريبوز، امتلاكها لمجموعة أو أكثر من الفسفات مرتكزة إلى الريبوز.
- يملك كل من الدنا والرنا مستويات بنية أولية – ثانوية وثالثية مشابهة لتلك التي في البروتينات، تقدم توالي الأسس البنية الأولية، بينما تقدم البنية الحلزونية الممتدة البنية الثانوية، وتقدم العروة الجذعية وفرط الالتفاف البنية الثالثية.
- لا يحتاج حلز الدنا لفتحه لتميز متوالية الأسس، لأن المجموعات الوظيفية على الأسس تمتد إلى الثلم الرئيسي والصغير بطراز فريد، يمكن أن تميز البروتينات البنيوية والإنزيمات الأسس من مجموعاتها الوظيفية.
- يتطلب ازدواج الأسس توجيه طيقان الحلز في نمط عكسي التوازي.

MOHAMED KHATAB

بنية البروتين ووظيفته

3 Protein Structure and Function

المحتويات

مستويات التعقيد البنيوي
LEVEL OF STRUCTURAL COMPLEXITY

البنية الأولية Primary Structure

البنية الأولية للبروتين ببساطة هي المتوالية sequence الخطية للحموض الأمينية والتي يرتبط مع بعضها بواسطة الروابط الببتيدية peptide bonds. بنى الرتب الأعلى والتي تشمل أياً من الروابط ثنائية السلفيد تحدد جزئياً بواسطة البنية الأولية. بما أن البنية الأولية تترابط مباشرة مع توالي أسس الثلاثيات (triplet bases) في الجين المناسب، فإن الراموز الجيني genetic code يحتوي مواصفات جميع مستويات بنية البروتين.

تقرأ المتوالية الخطية للحموض الأمينية من اليسار إلى اليمين، ويكون المطراف terminal الأميني إلى اليسار. يدعى رباعي الببتيد أدناه ألانيل أسبارتيل غليسيل لوسين:

$^{+}H_3N$-ala-asp-gly-leu-COO^- or

$^{+}H_3N$-Ala-Asp-Gly-Leu-COO^-

الروابط الببتيدية هي روابط أميدية بين المجموعة الكربوكسيلية -α لحمض أميني أول والمجموعة الأمينية -α لحمض أميني آخر (الشكل 1.3)، والنتيجة هي بنية مستوية تثبت بالرنين resonance بين المجموعات الكربوكسيلية -α والأمينية -α. لأن السلاسل الجانبية تمتد خارجاً من سلسلة الببتيد ويتآثر بعضها مع بعضها الآخر أو مع جزيئات أخرى.

الباثولوجيا PATHOLOGY

طفرات الهيموغلوبين Hemoglobin Mutation

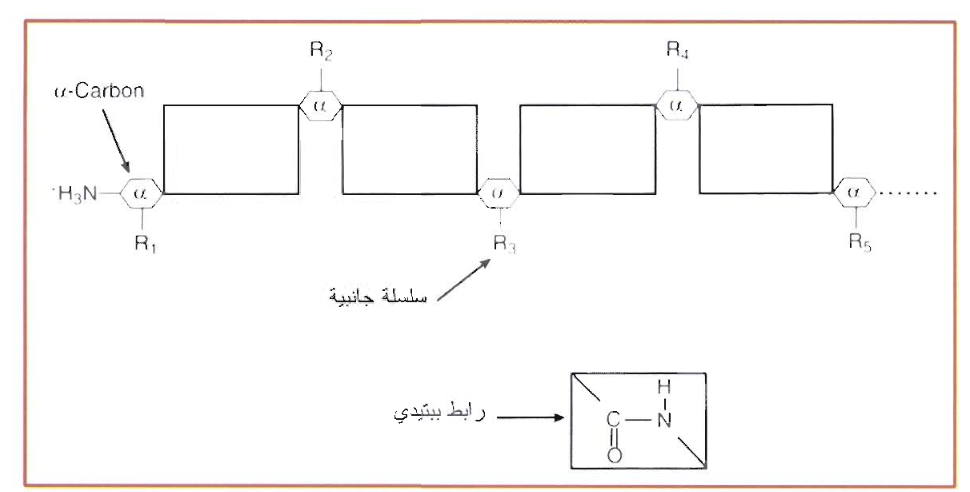
في كلا هيموغلوبيني الخلية المنجلية sickle (HbS) والهيموغلوبين C يلاحظ استبدال لحمض أميني وحيد في الثمالة 6آ من الغلوبين β. حيث يتم في غلوبين الخلية المنجلية استبدال الفالين اللا قطبي بثمالة قطبية طبيعية هي الغلوتامات، في حين يوجد في الهيموغلوبين C استبدال الليزين القطبي بالغلوتامات القطبي. والتأثير الناتج عن هذه التغيرات في البنية الأولية على البنية الرابعية يؤدي إلى نوبات الخلية المنجلية الخطيرة مع فقر الدم الانحلالي اللاحق (HbS) ويؤدي إلى فقر الدم الانحلالي المزمن الخفيف في حال (HbC) الذي قد يتطلب طبياً انتباهاً قليلاً.

تنتج بلمرة الحموض الأمينية جزيئاً خطياً يشار إليه جنيسياً بعديد الببتيد (الشكل 2.3). يمكن أن تشير التسمية الأكثر نوعية إلى عدد الحموض الأمينية في عديد الببتيد مثلاً ثنائي الببتيد (2 ثمالة حمض أميني) أو قليل الببتيد (بضعة ثمالات حموض أمينية نسبياً). تحدد خصائص عديد الببتيد بالسلاسل الجانبية لحموضها الأمينية.

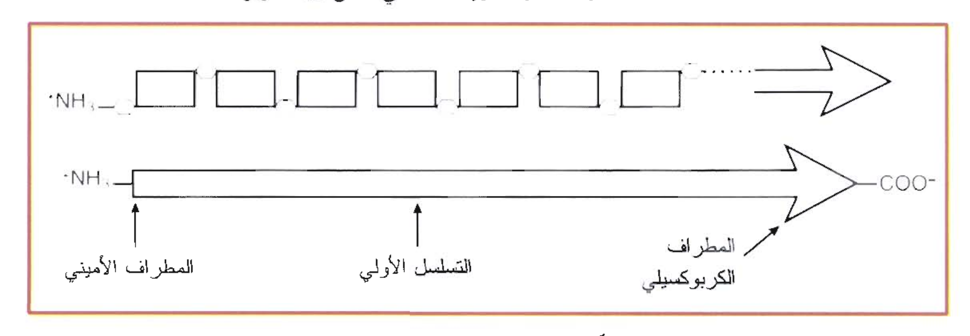
البنية الثانوية Secondary Structure

البنية الثانوية هي بنية امتداد منتظم تتثبت بالروابط الهيدروجينية بين الروابط الببتيدية (الشكل 3.3). رغم عدم اكتناف السلاسل الجانبية في الروابط الهيدروجينية التي

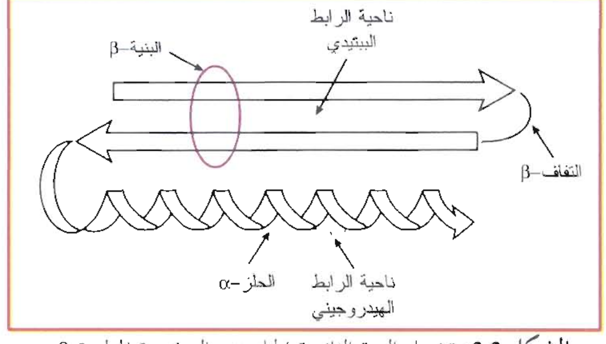
تشكل البنية الممتدة، إلا أنها يمكن أن تحدد نمط البنية الثانوية وثباتيتها. ينتج نمطان رئيسيان من البنية بهذا النمط من الروابط هما هيئة الحلز-α (α-helix) وبنية الصحيفة المطوية -β (β- pleated sheet).



الشكل 1.3: الرابط الببتيدي الذي يربط ذرات الكربون α وسلاسلها الجانبية معاً إلى عديد الببتيد. تفضل هيئة المفروق، حيث تنتج بنية صلبة تقيد حرية الحركة عدا الدوران حول الروابط التـــي تصل إلى الكربون α.



الشكل 2.3: القطبية في عديد الببتيد.



الشكل 3.3: تشمل البنية الثانوية الحلز α والصفيحة المطوية β.

هيئة الحلز -α α-helix Conformation

الحلز α هو حلزون يمينـــي الالتفاف مع توضع الروابط الببتيدية على السلاسل الداخلية والخارجية الممتدة إلى الخارج. يثبت عن طريق تشكيل منتظم لروابط هيدروجينية موازية إلى محور الحلز، تتشكل بين المجموعتين الكربونيلية والأمينية للحموض الأمينية كل رابع رابط ببتيدي. وبما أنه ليس للبرولين هيدروجين ليشارك في ثبات الحلز، فإنه يشار إليه "بفاصل الحلز" helix breaker. يوجد الحلز α في معظم البروتينات الكروية globular وفي بعض البروتينات الليفية fibrous protein (على سبيل المثال -α كيراتين).

هيئة بنية الصحيفة المطوية-β
β-Pleated Sheet Conformation

تتألف بنية الصحيفة المطوية β (تدعى أيضاً بالبنية β) من نواح امتدادية لمتواليات عديد الببتيد متجاورة جنباً إلى جنب (الشكل 3.3). وكالعادة فإنها تثبت بروابط هيدروجينية بين الروابط الببتيدية للمتواليات المتجاورة. يمكن أن يكون توجه السلاسل المتجاورة نفسه الاتجاه (على التوازي parallel) أو تكون متعاكسة (عكسية التوازي antiparallel). توجد البنـــى -β في 80% من البروتينات الكروية وفي ليف الحرير.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

أمراض البريون Prion Disease

تتشكل البريونات prions (PrP^{sC}) من البروتينات العصبية الطبيعية (PrP) وهي مسؤولة عن الاعتلالات الدماغية encephalopatheis عند البشر (داء Creutzfeldt-Jakob, Kuru)، والراعوش scrapie في الأغنام، الاعتلال الدماغي الإسنفجي البقري bovine spongiform encephalopathy. ينتج الاتصال بين البريونات الطبيعية PrP وPrP^{sC} في تحويل البنية الثانوية لـPrP من شكل الحلز -α السائد إلى الشكل السائد من الصحيفة المطوية-β. تشكل هذه البنية البروتينية المتبدلة، تكدساً خيطياً طويلاً يخرب النسيج العصبي تدريجياً، والشكل PrP^{sC} الضار مقاوم بشدة للحرارة، والإشعاع فوق البنفسجي وإنزيمات البروتياز.

البنية فوق الثانوية والميادين Supersecondary Sructure and Domains

البنية فوق الثانوية أو الموتيفات motifs هي توليفات compination مميزة من بنية ثانوية 10-40 ثمالة حمض أميني في الطول تتكرر في بروتينات مختلفة. وهي تجسر الثغرة بين قلة التنظيم النوعي للبنية الثانوية وبين الطي عالي النوعية للبنية الثلاثية. ويمكن للموتيف نفسه أن ينجز وظائف متشابهة في بروتينات مختلفة:

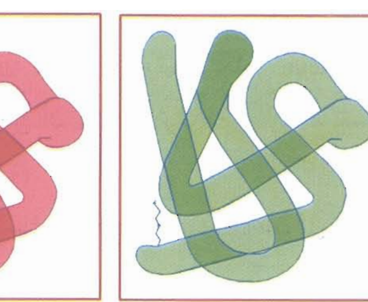
- يقدم موتيف حزمة الحلزات الأربع bandle جوف cavity للإنزيمات لتربط المجموعات البديلة prosthetic groups أو تميمات العامل cofactors.
- الموتيف البرميلي بيتا β-barrel يمكن أن يربط الجزيئات الكارهة للماء مثل الريتينول في داخل البرميل.
- يمكن أن تكون الموتيفات أيضاً مزيجاً من كل من هيئات α وβ.
- يمكن أن يكون للموتيفات وظيفة ربط اللجين (ليجاند) ligand نوعياً أو يمكنها أن تشارك في بنية الميدان.

تــقسم البنية الأولية عادة إلى ميادين domains بطول 25-300 ثمالة حمض أميني. يمكن أن تطوى الميادين الفردية بشكل مستقل داخل كل عديد ببتيد إلى تمايؤ ثابت. وتدعى الناحية داخل الجين البنيوي التي ترمز لميدان domain الأكسون exon. ويمكن أن يتألف الميدان من موتيف أو أكثر. ورغم مشاركة الميادين البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين، فهي لا تصف البنية الرابعية الكاملة للبروتين. يتم تفاصل البنية المنتظمة في الميادين عن طريق حني عديد الببتيد.

- تنحني الحلزات -α عند مواضع ثمالات البرولين.
- تنحني البنية -β عند التفافات β (تلفها عائدة إلى بنية الميدان).

البنية الثالثية Tertiary Structure

البنية الثالثية هي بنية ثلاثية الأبعاد الكاملة -3D لعديد الببتيد. تتشكل تلقائياً وتتثبت بكل من تآثرات السلاسل الجانبية وفي البروتينات الخارج خلوية extracellular، بروابط ثنائية السلفيد. هذا الطي يجمع سويةً متواليات بعيدة لمتعدد ببتيدات خطي الى بنية ثابتة (الشكل 4.3). في البروتينات الذوابة توجد السلاسل الكارهة للماء في داخل البروتين، بذلك تُجمع الميادين سوية لتصغير تعرض السلاسل الجانبية الكارهة للماء على وجيهة الماء. وتتوضع الحموض الأمينية الأليفة للماء التي يمكنها أن تشكل روابط هيدروجينية إلى الماء على سطح البروتينات الذوابة. بما أن الأغشية الخلوية هي بيئة كارهة للماء، لذلك احتمال امتلاك البروتينات الغشائية الكاملة مجموعات كارهة للماء أكبر وتشد الغشاء إلى السطح مجموعات أليفة للماء.



الشكل 4.3: البنية الثالثية للميوغلوبين **(A)** والغلوبين β **(B)**.

تدعى البنية الأكثر ثباتاً في أي ظرف فيزيولوجي الهيئة الفطرية للبروتين ويثبت الهيئة الفطرية أربعة تآثرات للسلسلة جانبية.

- *التآثرات الكارهة للماء*: تنفر السلاسل الجانبية الكارهة للماء من الماء وتدفع سوية إلى داخل البروتينات للأبتعاد عن البيئة المائية.
- *قوى فاندر فالس*: يتطور تجاذب لا نوعي اعتماداً على قرب الذرات المتآثرة، إذا كان شكل السلسلة الجانبية يسمح

بتوافق fit جيد بين السطوح، تتطور قوى جاذبة. يعطي التوافق الضعيف إما تدافعاً أو لا يعطي أي قوة. ملاحظة: كل من التأثرات الكارهة للماء وشكل السلاسل الجانبية هي عوامل أساسية في تحديد البنية الرابعية.

- *روابط الكهرباء الساكنة electrostatic bonds*: السلاسل الجانبية متعاكسة الشحنة يمكن أن يجذب بعضها بعضاً، مشكلة جسوراً ملحية. وتلعب دوراً في ربط الركائز substrates والمستفعلات التفارغية allosteric effectors وفي ترابط association البروتين مع جزيئات البروتين الأخرى (انظر البنية الرابعية لاحقاً)، إضافة إلى أنها يمكن أن تربط كميات كبيرة من الماء لتذويب البروتين عند توضعه على السطح.
- *الروابط الهيدروجينية*: يمكن أن تشارك المجموعات القطبية بشحنة موجبة جزئياً بين معطي الهيدروجين ومتقبل الهيدروجين ليشكل رابطاً ضعيفاً (انظر أيضاً الفصل 1).

تتطلب بعض البروتينات لتصبح وظيفية تضمين incorporation جزيء لا بروتيني هو المجموعة البديلة، إلى البنية الثالثية، ويفتقد الصميم البروتيني إلى المجموعة الضميمة prosthetic في حين يتضمن البروتين الكامل holoprotein المجموعة البديلة ويمكن أن يكون الارتباط إما روابط تساهمية أو لا تساهمية (ضعيفة).

- *البيوتين*: ارتباط تساهمي covalent attachment إلى السلسلة الجانبية لليزين.
- *الهيم*: ربط لا تساهمي في مقر ارتباط الهيم الكاره للماء.

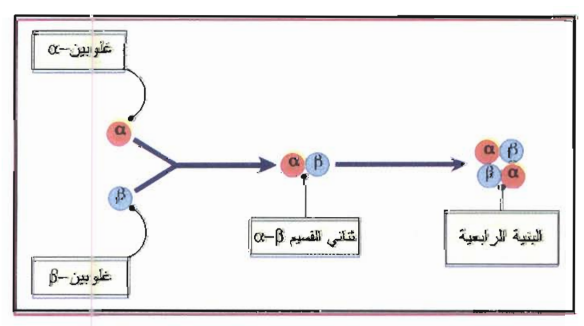
يتم تلاؤم البنية الثالثية لكل من البروتينات الليفية والبروتينات الكروية مع دورها البيولوجي. على سبيل المثال الكيراتين-α α-karatin هو بروتين ليفي مرن متعدد الوحدات فيه اللييف البدئي protofibris هو الوحدة الأساسية. تتكون اللييفات البدئية من أربع حلزات -α يمينية الالتفاف تتوضع في حلزات يسارية مفرطة الالتفاف. وتلتف اللييفات البدئية هذه إلى اللييفات الدقيقة microfibrils، التـــي تلتف بدورها إلى اللييفات الكبيرة (العيانية) macrofibrils، ومن ثم تتصالب هذه اللييفات المكروية بروابط ثنائية السلفيد (أقل في الشعر المرن والجلد، أكثر في أظافر الأصابع القاسية). على العكس يتركب كل من الكيراتين-α، البروتين الليفي غير المرن، ليف الحرير، من صحائف مطوية -β عكسية التوازي، والبنية -β مقاومة بشدة البروتياز.

تقوم روابط ثنائية السلفيد في تثبيت الهيئة القطري في الفراغ خارج الخلوي حيث الشروط الفيزيولوجية أكثر تفاوتاً. وتتشكل الروابط ثنائية السلفيد بفعل مصاوغة البروتين ثنائي السلفيد (المتوضع في لمعة الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum) خلال طي عديد الببتيد إلى **البنية الثالثية**.

البنية الرابعية Quaternary Structure

تشير البنية الرابعية إلى تركيب البروتين من الوحيدات (الشكل 5.3). تتشارك وحيدات عديد الببتيد في أسلوب fashion عالي النوعية ليشكل قليل القسيمات oligomers وظيفي (*mer*: جسم). العدد الأكثر شيوعاً من الوحيدات هو إما 2 (ثنائي) أو 4 (رباعي)، ولكن يوجد أيضاً بنـــى ذات تسلسل أعلى ثلاثي القسيم وخماسي القسيم pentamer وسداسي وثمانـــي القسيم.

- *متغايرة القسيم heteromeric*: تتركب من وحيدات مختلفة، تنتج كل منها من قبل جين مختلف.
- *متجانسة القسيم homomeric*: تتركب من نفس وحيدة الموحود، وتنتج من قبل الجين نفسه.



الشكل 5.3: البنية الرابعية للهيموغلوبين.

تتماسك البنية الرابعية بعضها مع بعض بواسطة روابط لا تساهمية بين نواحي السطوح المتكاملة الأليفة للماء والكارهة للماء على وحيدات عديد الببتيد. إضافة إلى السلاسل الجانبية الحمضية والأساسية التـــي يمكن أن تشكل ارتباطات ملحية.

بما أن القوى الضعيفة نفسها التـــي تثبت البنية الرابعية هي مكتنفة في تثبيت البنية الرابعية، يمكن أن تتفكك الوحيدات عن بعضها. ومن الممكن أن يكون هناك تثبيت تساهمي بروابط ثنائية السلفيد داخل السلسلة.

العلوم العصبية NEUROSCIENCE

البروتين النشواني β-Amyloid protein

أمراض التنكس العصبية neurodegenerative diseases، مثل داء ألزهايمر Alzeiheimer's disease (AD) هي اضطرابات في الجملة العصبية المركزية تتميز بفقدان وظيفة وموت الأعصاب في الدماغ، مما يقود إلى فقد مترقي للوظيفة المعرفية cognitive function والذاكرة memory. وتتضمن التغيرات الباثولوجية المترافقة مع ألزهايمر تشكيل لويحات عصبية neuritic plaques (تدعى أيضاً شيخوخية senile) وحبائك عصبية ليفية neurofibrillary tangles. تحوي اللويحات العصبية البروتين النشواني β المشتق من التحويل الحال للبروتين protenolytic طليعة النشواني β العصبي (APP). وإن ترسب النشواني β-Amyloid في الأعصاب سام للعصب neurotoxic.

يسمح الاتصال بين الوحيدات بالتآثر بتآثرٍ يسهل تغيير في الشكل — والوظيفة — للوحيدة المجاورة. هكذا يمكن أن تتأثر الوحيدات المتعددة عن طريق ربط لجين وحيد.

التمسخ Denaturation

يدعى تمزق disruption الهيئة الفطرية native conformation وفقدها بالتمسخ، ويترافق بفقدان الفعالية البيولوجية، ويحدث التمسخ بسبب شروط لا فيزيولوجية:

- تغيرات شديدة في الـــ pH.
- تغيرات شديدة في القوة الأيونية.
- المنظفات.
- ارتفاع درجة الحرارة.
- التفاعل مع المعادن الثقيلة (الزرنيخ والزئبق والرصاص).

مع التغير التدريجي للشروط الفيزيولوجية التـــي تثبت بنية الرتب الأعلى سيكون هناك تمزيق تدريجي موافق في البنية الثانوية والثالثية والرابعية مما يقود إلى فتح بنية البروتين دون أن تتأثر البنية الأولية. يصبح عديد الببتيد المتمسخ عشوائياً ويتكدس مع عديدات ببتيد أخرى متمسخة ليشكل رسابة غير ذوابة. تكون البروتينات المتمسخة بسبب الهيئة المفتوحة أكثر عرضة للهضم بالإنزيمات الحالة. تمسخ حموضة المعدة البروتينات الغذائية وكذلك يمكن للإنزيمات الهاضمة — الببسين والتربسين والكيموتربسين — أن تحلمه البروتينات الغذائية إلى حموض أمينية.

بعض البروتينات تكون قادرة على إعادة الطي refolding تلقائياً بعد التمسخ فعلى سبيل المثال الريبونوكلياز A تعود لبنيتها الطبيعية مع النـــزع التدريجي للتمسخ. وتستبقي البروتينات الأخرى قدرات متفاوتة على استعادة طبيعتها اعتماداً على مدى تمسخها.

الباثولوجيا PATHOLOGY

أجسام هينز Heinz Bodies

أجسام هينز تتركب من الهيموغلوبين المتمسخ الذي أصبح مؤكسداً في خلايا الكريات الحمراء. و يشكل الهيموغلوبين المتمسخ تراكمات مرئية على الغشاء الخلوي للكريات الحمراء. تتشكل أجسام هينز تحت شروط من الكرب stress التأكسدي العالي، كما هو عليه الحال عند تناول الدواء المضاد للملاريا البريماكين، أو في المرضى المصابين بتفاوت هيموغلوبين غير ثابت unstable haemoglobin variant.

نقاط رئيسية عن مستويات التعقيد البنيوي

- تعتمد وظيفة البروتين على الهيئة الفطرية الثابتة، والتي بدورها تتحدد بالبنية الأولية أو المتوالية.
- البنية الأولية هي متوالية خطية بسيطة للحموض الأمينية المتصلة بروابط ببتيدية تساهمية مستوية.
- البنية الثانوية هي بنية ممتدة منتظمة وهي محدودة بشكلين: الحلزون α- والبنية β-.
- موتيفات البنية فوق الثانوية motifs هي ترابطات مميزة للبنية الثانوية التي تتكرر في البروتينات التي تنجز وظائف متشابهة.
- الميادين domains هي بنى ثلاثية الأبعاد مستقلة تتركب من موتيفات بنية فوق ثانوية تنجز وظائف نوعية داخل البروتين، وهي ليست البنية النهائية للبروتين.

تحليل بنية البروتين
ANALYSIS OF PROTEIN STRUCTURE

طرق دراسة البنية الأولية
Methods for studying primary structure

تبين طرق تحليل البنية الأولية، أو تحليل المتوالية تأثيرات الطفرات الجينية genetic mutations وتوضح التنادد homologies في عائلات البروتينات (مثال عائلة الغلوبين).

يوجد ثلاث خطوات أساسية في تحليل البنية الأولية:

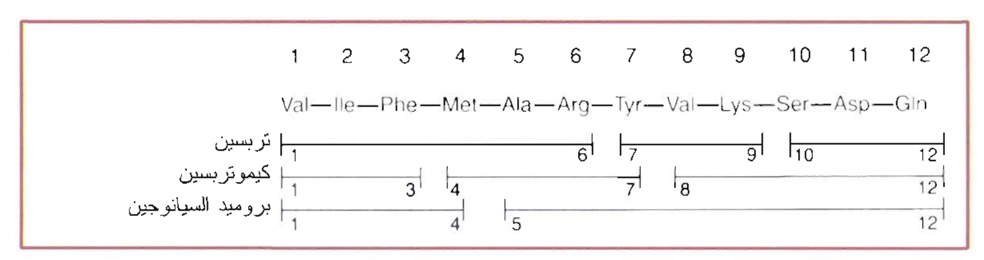
1. *تركيب الحموض الأمينية*: يحدد تركيب الحموض الأمينية بتحليل كمي يتبع هضم البروتين بالحلمهة الحمضية (تفصم كل الروابط الببتيدية).

2. *تحديد متواليات الشدف fragment sequencing*: تفصم الحلمهة النوعية بالكيماويات أو بفعل الإنزيمات الهاضمة الروابط الببتيدية بمواضع نوعية لتنتج شدف ببتيدية صغيرة يمكن التعامل معها بسهولة. يتبع هذا بتدرك إدمان Edman degradation لكل شدفة.

- يحلمه التربسين الجانب الكربونيلي لليزين والأرجنين.
- يحلمه الكيموتربسين الجانب الكربونيلي للحلقات العطرية (الفينيل ألانين والتيروزين والتربتوفان).
- يشطر بروميد السيانوجين الجانب الكربونيلي للميثيونين.
- يكتنف تدرك إدمان النـزع المتتابع وتحديد هوية الحمض الأميني في المطراف الأميني بالتفاعل مع الفينيل إيزوثيوسيانات phenylisothiocyanate وتستخدم لتحديد متواليات الببتيدات حتى طول 50-60 ثمالة حمض أميني.

3. *ربط الشدف*: ينتج شطر البروتين في نقاط مختلفة أجزاء متراكبة (الشكل 6.3). وتستنتج البنية الأولية الإجمالية عن طريق ربط كل شدفة مع الأخرى.

- إن روابط ثنائية السلفيد ثابتة بالإماهة الحامضة. إن السيستين هو ثنائي الحمض الأميني المتكون من ثمالتي سيستئين. يمكن أن تشطر الرابطة ثنائية السلفيد بالتفاعل مع عامل مختزل مثل المركبتوإيتانول mercaptoethanol، ثم يمنع من إعادة التشكل بالتفاعل مع كاشف السلفهيدريل sulfhydryl مثل أسيتات اليود iodoactate.



الشكل 6.3: تراكب overlaping الشدف المستخدمة في تحديد متوالية عديد الببتيد.

طرق دراسة البنية ذات الترتيب الأعلى
Methods for Studying Higher Order Structure

تأخذ طرق تنقية البروتينات وتشخيصها ميزة البنية الثالثية والرابعية.

ترسيب البروتينات Protein Precipitation

تقود زيادة تركيز الملح لمحلول بروتيني إلى تجفاف البروتين عن طريق الارتباط المترقي للماء في القشرة المائية، وتتكدس البروتينات منـزوعة الماء وتترسب بنقطة (درجة الترسيب بالملح النوعية لكل بروتين. هكذا يمكن فصل البروتينات اعتماداً على الذوبانية التفريقية.

الاستشراب Chromatography

عند تطبيق مزيج بروتين إلى مطرس مستقر، عادة في عمود، سينفصل كل بروتين إذا كان له تآثر مختلف مع المطرس (استبعاد الهلامة لا يعتمد على الألفة للمطرس)، تجمع البروتينات الفردية في أجزاء منفصلة عند الشطف. يمكن أن يعتمد التآثر مع المطرس الصلب على المميزات الفيزيائية والكيميائية.

- *الترشيح الهلامي Gel exclusion*: يستبعد المطرس matrix المسامي الجزيئات فوق وزن جزيئي معين، والحجم المتيسر للجزيئات الكبيرة مقيد، بذلك تشطف الجزيئات الأكبر أولاً، ثم تتبع بالجزيئات الأصغر.
- *تبادل الأيون ion exchange*: يربط المطرس المشحون إيجابياً أو سلبياً البروتينات المشحونة عكسياً، تنـزع البروتينات بشكل منفصل بملح (قوة أيونية) أو مدروج pH. يستخدم غالباً الاستشراب بتبادل الكاتيون لفصل وتحليل الحموض الأمينية من حلامات البروتين.
- *الألفة affinity*: تمثل اللجينات المرتبطة تساهمياً إلى مطرس تميم الإنزيم، ركيزات، أو جزيئات صغيرة أخرى، يرتبط البروتين المنقى بقوة إلى اللجين ومن ثم يشطف إما مع

اللجين غير المرتبط أو بمدروجات الـ pH. تستخدم هذه الطريقة غالباً لتنقية الإنزيمات أو المستقبلات، وتستخدم طريقة الاستشراب بالألفة المناعية أضداد مثبتة لربط جزيئات نوعية.

- *الاستشراب بالطور المعكوس reverse phase chromatography أو الاستشراب الكاره للماء hydrophobic chromatography*: تلتفظ الجزيئات المدمصة إلى المطرس اللاقطبـي بواسطة مدروج تركيزمتزايد من الماء المزوج مع مذيب لا قطبـي.
- *الاستشراب السائل عالي الأداء high performance liquid chromatography*: تتطلب الخرزات الراتنجية ضغطاً عالياً للشطف لكن تنتج فصلاً بميز أعلى.

التنبيذ Centrifugation

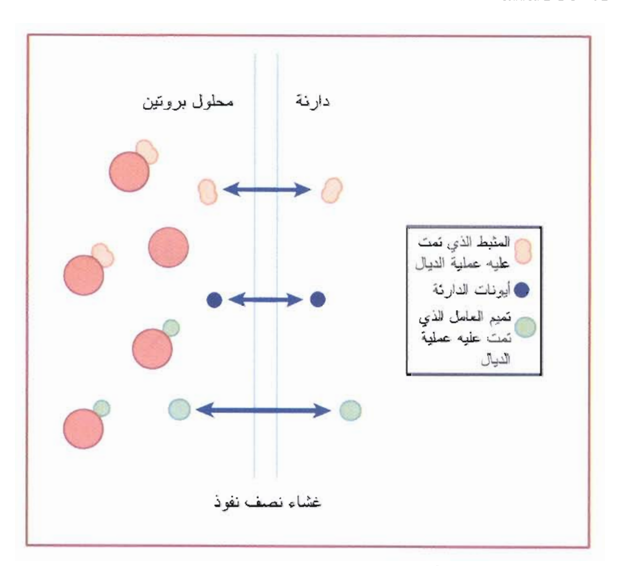
عندما تتعرض عينة بروتين لحقل تنبيذ، تنفصل البروتينات الفردية تبعاً لمعدل تثفلها (الحجم والشكل). يعبر عن وحدات الترسيب كوحدات سفيدبيرغ (S).

الديال Dialysis

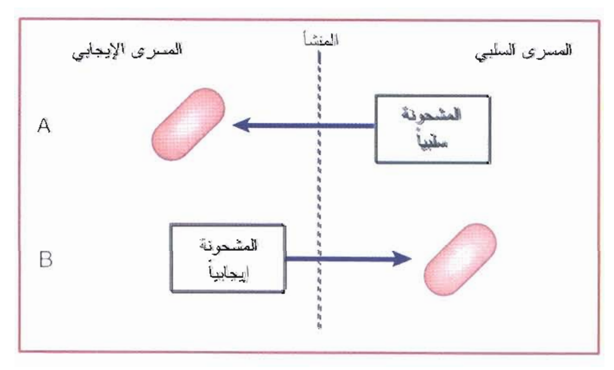
عندما توضع عينة بروتين في كيس أو في وعاء آخر مركب من غشاء نصف نفوذ ويغمس في محلول دارئة (الشكل 7.3)، تنتشر الجزيئات الأصغر عبر مسامات الغشاء، الجزيئات الأكبر مثل البروتينات تحتبس. يستخدم الديال عادة لنـزع الملح كالذي يتبع الترسيب بالملح، أو تميمات العامل أو المثبطات المرتبطة بشكل قابل للعكس. تستخدم المراشح نصف النفوذة، لفصل الجزيئات ذات وزن جزيئي نوعي محدد اعتماداً على الحجم أو على تركيز البروتينات في المحلول. يعزز الترشيح عن طريق الضغط الإيجابـي أو التنبيذ.

الرحلان الكهربـي Electrophoresis

تطبق عينات البروتين على هلامة مسامية (أو شريط من أسيتات سيللوز cellulose acetate) في محلول دارئة وعندما تعرض إلى حقل كهربائي فإنها سوف تهاجر باتجاه المسرى الكهربـي المشحون عكسياً. يعتمد معدل الهجرة على حجم وشكل وشحنة كل بروتين (الشكل 8.3). يستخدم الرحلان الكهربـي لكل من تنقية وتمييز البروتينات. يظهر عادة طراز الهجرة بالتلوين المباشر بصبغ dye أو عن طريق التلطيخ ploting على النتروسيللوز، ويمكن أن ينجز التظهير عن طريق التلوين أو بتفاعل لونـي إنزيمي، أو أضداد موسومة labeled antibodies.



الشكل 7.3: تنقية البروتينات بالديال.



الشكل 8.3: هجرة عينات بروتين مشحونة إيجابياً ومشحونة سلبياً في الرحلان الكهربـي.

البصم Fingerprinting

يتم الحصول على طراز نوعي ووصفي عندما تعرض البروتينات إلى هضم حال للبروتين انتقائي ومن ثم تفصل على بعدين، الأول بالاستشراب والثانـي بالرحلان الكهربـي. يمكن أن يستخدم أيضاً الرحلان الكهربـي ثنائي البعد. وينتج التلوين طراز من البقع التـي تمثل بصماً بروتينياً فريداً. وبما أن معظم الببتيدات تهاجر إلى بقعة فريدة، يمكن لهذه الطريقة أن تتقصى الاختلافات بين البروتينات بحمض أمينـي

واحد. وسيملك كل بروتين تبصيماً فريد اعتماداً على بنيته الأولية الفريدة.

الانعراج بالأشعة-X: X-ray Diffraction

بما أن للبروتين بنية ثلاثية ثابتة وحيدة، فإنها يمكن أن تشكل شبكة بلورية تعرج الأشعة-X لتنتج خريطة كثافة إلكترونية، ثم يمكن أن يتحول طراز انعراج الأشعة السينية إلى شكل إلكتروني يعالج بالحاسوب ليزود صورة ثلاثية الأبعاد عالية الدقة لبنية البروتين.

الرنين المغناطيسي النووي (NMR)
Nuclear Magnetic Resonance

الـ NMR يدعى أيضاً تصوير رنين مغناطيسي (MRI) magnetic resonance image عندما يطبق على الأعضاء والأنسجة، وهو يكون صورة ثلاثية الأبعاد للبروتينات في محلول عن طريق قياس تواترات رنين نواة ذرية. تقدم هذه الطريقة معلومات عن بنية بروتينٍ ما لكنها تتطلب معرفة البنية الأولية للبروتين وعادة هي قابلة للتطبيق بشكل أساسي على البروتينات الأصغر.

نقاط رئيسية عن تحليل بنية البروتين

- البنية الثالثية هي البنية ثلاثية الأبعاد الكاملة للبروتين، تتركب من كل بنى الميادين domains، مع توجه السلاسل الجانبية الكارهة للماء باتجاه المركز والسلاسل الجانبية الأليفة للماء باتجاه وجيهة الماء.
- تصف البنية الرابعية تركيب البروتين الوظيفي من الوحيدات.
- الترتيب الأعلى لبنية البروتين تثبت بروابط كيميائية ضعيفة تسمح بتغيرات صغيرة في الهيئة ضرورية عند ارتباط اللجائن أو التفاعلات التحفيزية، بينما تثبت الروابط ثنائية السلفيد بشكل أكبر البروتينات المفرزة.
- يتسبب تمزيق breaking الروابط الكيميائية الضعيفة بزيادة الحرارة، أو الـ pH، أو القوة الأيونية، أو المعادن الثقيلة، في فقد بنية الترتيب order الأعلى وفقد الوظيفة.
- تسمــح تنقية البروتينات بتحليل البنية الثالثية والرابعية، وتحليل لاحق لمتــوالية الحموض الأمينــية يسمح بمقارنة بروتينات التنادد.

بروتينات نموذجية: الهيموغلوبين والميوغلوبين

MODEL PROTEIN: HEMOGLOBIN AND MYOGLOBIN

مقارنة الهيموغلوبين والميوغلوبين

Hemoglobin and Myoglobin Comparison

تمت دراسة كل من الهيموغلوبين والميوغلوبين والبروتينات ذات العلاقة سريرياً، وتخدم كبروتينات نموذجية، لأنها تساعد في توضيح المبادئ الأساسية للبنية والوظيفة. يتوافق كل من التشابهات والاختلافات في الوظيفة مع مميزاتهما البنيوية. سوف يلاحظ أن اختلافات صغيرة في البنية الأولية يمكن أن تنتج اختلافات كبيرة في الوظيفة (الجدول 1.3).

الأدوار الخلوية Cellular Roles

ينقل الهيموغلوبين الـ O_2 من الرئتين إلى الأنسجة، ويوجد فقط في الكريات الحمراء (خلايا الدم الحمراء، RBC) وبالتالي فقط في الدم. يربط الهيموغلوبين الأكسجين بشكل قابل للعكس ويصبح مشبعاً بالأكسجين بتركيز أكسجين عالٍ في الرئتين. ويتحرر الأكسجين بتوتر أكسجين أخفض في الأنسجة حيث يستخدم الأكسجين للاستقلاب الهوائي. تنظم ألفة الهيموغلوبين للأكسجين (انظر لاحقاً)، مع ألفة أعلى للأكسجين في الرئة، معززة الارتباط للنقل، وألفة أقل في الأنسجة، معززة تحرير الأكسجين للاستقلاب.

يوجد الميوغلوبين في القلب والعضلة الهيكلية لا في الدم، وهو يربط الأكسجين بشكل محكم أكثر من الهيموغلوبين ويخدم كدارئة أكسجين في الأنسجة. يحرر الأكسجين عندما يصبح النسيج ناقص التأكسج. على عكس الهيموغلوبين فإن الميوغلوبين لا يغير ألفته لـ O_2 عندما يرتبط مع كميات متزايدة من O_2.

الجدول 1.3: مميزات الهيموغلوبين والميوغلوبين

	الهيموغلوبين	الميوغلوبين
الوظيفة	نقل O_2	تخزين O_2
الموضع	فقط في الكريات الحمر	فقط في العضلة الهيكلية
الألفة لـ O_2 في الأنسجة	منخفضة	عالية
الألفة لـ O_2 في الرئتين	عالية	عالية
تبدل الألفة لـ O_2 مع الـ PO_2	نعم	لا
تنظيم التفارغ	نعم	لا
البنية الرابعية	نعم - رباعية القسيمات	لا - موجود

الجدول 2.3: البنية الرابعية رباعية القسيمات للهيموغلوبين

المرحلة التطورية	اختصار	بنية رابعية	شدفة الهيموغلوبين الكلي في البالغ
المضغة	Hb Gower 2	$\alpha_2\varepsilon_2$	0
الجنين	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	~1%
البالغ	HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
البالغ	HbA_2	$\alpha_2\delta_2$	~2%
البالغ	HbA_{1C}	$\alpha_2\beta_2$- غلوكوز	~5%

البنية الرابعية Quaternary Structure

يملك الهيموغلوبين بنية رابعية رباعية القسيمات tetrameric تتركب من موحودين غلوبوليين مختلفين، وتعتمد وحدات الموحود النوعية على المرحلة التطورية للفرد (الجدول 2.3). وينتج الغلوبولينات جيناتٌ مختلفة تكون فعالة خلال مراحل مختلفة من تطور الإنسان. يتركب الهيموغلوبين F من سلاسل α وγ، وهو الشكل السائد في الجنين. ويتركب الهيموغلوبين A، من السلاسل α وβ، وهو الشكل السائد عند البالغين. ويوجد شكل من الهيموغلوبين لا يتم تحديده جينياً هو الهيموغلوبين A_{1C} (HbA_{1C})، وهو يُدرج تحت صنف من الهيموغلوبين A يتشكل من التفاعل التلقائي بين غلوكوز الدم والأمين المطرافي لثمالة الفالين في سلسلة الغلوبين β. وبما أن معدل التفاعل يعتمد على تركيز الغلوكوز، فمريض الداء السكري غير المضبوط (غلوكوز دم مرتفع) سيكون عنده تركيز HbA_{1C} أعلى من الطبيعي.

الميوغلوبين هو دائماً بشكل موحودي وبالتالي ليس له بنية رابعية.

البنية الثالثية Tertiary Structure

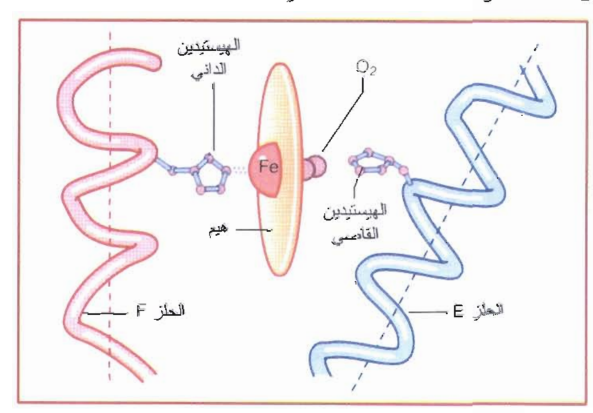
يملك كل من الهيموغلوبين والميوغلوبين بنـى ثالثية متشابهة:

- يتألف كل منهما من حلزات α مع نواحي واصلة بين الحلزات (انظر الشكل 4.3).
- كلاهما مكتنـز compact بشكل كبير بالثمالات الأليفة للماء باتجاه الخارج والثمالات الكارهة للماء باتجاه الداخل.
- لكل منهما جيب كاره للماء لمشاركة مجموعة هيم بديلة prosthetic واحدة.

يحدد تشكيل البنية الرابعية رباعية القسيم للهيموغلوبين، لكن ليس للميوغلوبين، بتآثرات كارهة للماء وروابط هيدروجين وجسور ملحية بين ثمالات الحموض الأمينية على سطح موحودات الهيموغلوبين. أما في الميوغلوبين فتكون الحموض الأمينية السطحية قطبية بشكل أساسي وتحسن ذوبانية البروتين.

بنية الهيم ووظيفته *Heme Structure and Function*

الهيم هو حلقة بورفيرين مستوية حاوية على حديد مع ذرة حديد تثبت في مركز أربع حلقات بيرول عن طريق روابط متناسقة (الشكل 9.3)، هناك ستة روابط متناسقة ككل: تشغل أربعة بنتروجينات البيرول، الخامسة تشغل بالهيستيدين الدانـــي (His-F8)، والسادسة يشغلها إما O_2 أو تبقى شاغرة. بالرغم من أن حديد الهيم يربط الـــ O_2، فإنه لا يتأكسد (يبقى في شكل Fe^{++} من أجل الارتباط مع الـــ O_2). والميتموغلوبين هو الهيموغلوبين الذي تمت فيه أكسدة الحديد إلى Fe^{+++} ولا يمكنه بعدها أن يربط الـــ O_2.

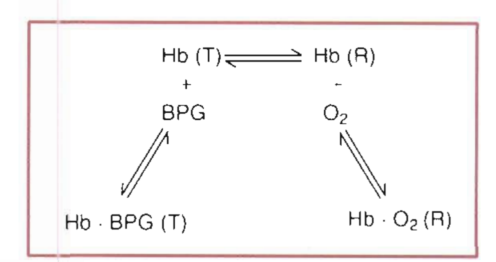


الشكل 9.3: بنية الهيم. حلقة البورفيرين المستوية في البنية، والروابط الأربع المتناسقة تتشكل مع الحديد المتوضع داخل المستوي. الرابط التناسقي الخامس مع الهيستيدين الدانـــي يشاهد أعلى مستوي حلقة البورفيرين، والرابط التناسقي السادس يتشكل عند ارتباط الأكسجين ويشاهد تحت مستوي حلقة البورفيرين. يجذب الأكسجين المرتبط على جانب واحد من المستوي الهيستيدين الدانـــي الأقرب إلى المستوي، ويقود هذا إلى إزاحة في هيئة سلسلة الغلوبين، فاصمة الجسور الملحية وإزاحة من الشكل T إلى الشكل R .

التعاونية Cooperativity

تحدث التعاونية عندما يؤثر ارتباط لجين إلى موحود واحد من بروتين متعدد القسيمات على ارتباط ذلك اللجين إلى موحود مجاور. يظهر الهيموغلوبين تعاوناً إيجابياً عن طريق زيادة ألفته للـــ O_2 عند ربطه لكميات متزايدة من الـــ O_2، وينجم هذا عن قدرة موحودات الغلوبين على التبديل بين الهيئة عالية الألفة "المسترخية relaxed" (الشكل –R) والهيئة منخفضة الألفة "المتوترة tense" (الشكل T) (الشكل 10.3).

إشارة البدالة بين هذين الشكلين تتم بالاتصال عن طريق روابط أيونية، أو جسور ملحية على الوجيهة بين وحدات الموحودات، فإذا كان الجسر الملحي سليماً يبقى الغلوبين المجاور في الشكل T، فصم جسر ملحي يحرض تبدل في الغلوبين المجاور إلى الشكل– R.



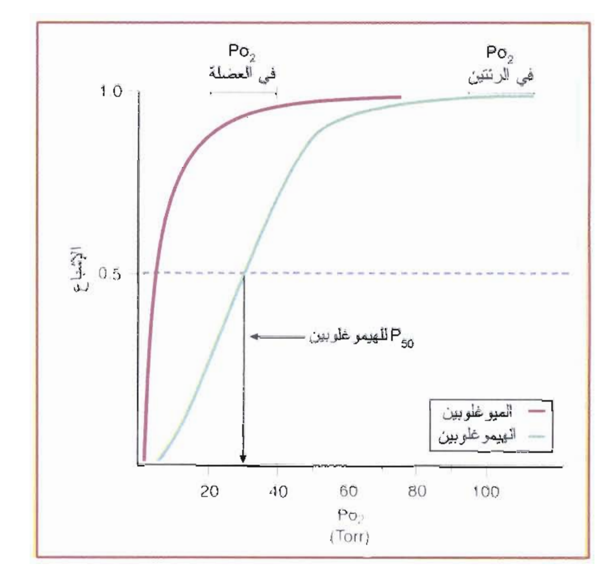
الشكل 10.3: التوازن بين شكلي الهيموغلوبين المسترخيR والمتوتر T.

- تكون الجسور الملحية سليمة في تركيز O_2 منخفض (ضغط جزئي من الـــ O_2 أو PO_2) وتنفصم عندما يرتبط الـــ O_2 إلى الهيم.
- يسبب ارتباط الـــ O^2 تغيراً في موضع حديد الهيم وينتج سحب الهيستيدين الدانـــي في موضع التناسق الخامس.
- تنتج حركة الهيستيدين حركة موافقة في بنية الغلوبين المحلية، التـــي تشمل المنطقة الحاوية على الجسور الملحية.
- لا يقود فصم الجسر الملحي إلى تفارق الموحودات لكنه بدلاً عن ذلك فإنه يسمح للموحود المجاور ليلائم الشكل– R (أي يَسترخي).

تأثير الزيادة المترقية في الألفة كارتباط كميات متزايدة من O_2 وهي موضحة في منحنـــى ارتباط O_2. عندما تختط النسبة المئوية لإشباع الـــ O_2 للبروتينات الرابطة للـــ O_2 مقابل الـــ PO_2، يلاحظ اختلاف ذو أهمية بين الهيموغلوبين والميوغلوبين (الشكل 11.3).

- للهيموغلوبين شكل منحنـــى سينـــي sigmoid أو شكل S هذا الطراز من المنحنـــى يوضح أيضاً ارتباط الركيزة مع الإنزيمات التـــي تملك بنية متعددة الموحودات وتشير إلى أنه يمكن للموحودات أن تؤثر أو تحرض مستوى الفعالية الإنزيمية لكل منها.
- الميوغلوبين: يملك منحنـــى قطع زائد hyperbolic. وهذا متوقع في البروتينات الموحودية التـــي تربط لجيناً واحداً في

توازن قابل للعكس. كما تشاهد أيضاً منحنيات قطع زائد للركيزة مقابل السرعة للإنزيمات الموحودية التـــي توضح حرائك ميكائيليس منتن التقليدية.



الشكل 11.3: منحنـــى ارتباط O_2 للهيموغلوبين والميوغلوبين. P_{50} وPO_2 في نصف الإشباع

التفارغ Allosterism

يصف التفارغ التبدل في ألفة ربط لجين أو ركيزة والتـــي تحدث بسبب ارتباط لجين آخر بعيداً عن المقر الفعال (allosterism = مقر آخر).

- التفارغ ليس التعاونية نفسها.
- تولد التعاونية المنحنـــى السينـــي.
- يزيح التفارغ المنحنـــى إلى اليسار أو إلى اليمين.
- بالتالي يؤثر التفارغ على التعاونية.

تشاهد الألفة الأعلى للجين ligand في المنحنيات المنـــزاحة أكثر إلى اليسار (تأثير تفارغي إيجابـــي)، وتنتج الألفة الأدنـــى منحنيات منـــزاحة إلى اليمين (تأثير تفارغي سلبـــي). يوجد عدة مستفعلات تفارغية للهيموغلوبين، كل منها يزيح المنحنـــى إلى اليمين (مستفعلات تفارغية سلبية) على سبيل المثال تناقص ألفة الهيموغلوبين للأكسجين.

3,2- بيس فسفوغليسيرات (2,3-BPG)
2,3-Bisphosphoglycerate (2,3-BPG)

يوجد هذا المستقلب بتراكيز عالية في خلايا الدم الأحمر وهو المستفعل التفارغي الرئيس للهيموغلوبين. يرتبط جزيء واحد من BPG إلى رباعي القسيم مع كل الموحودات في الشكل الـــ T، وهو يثبت الشكل T، مزيحاً توازن R ↔ T باتجاه شكل T (انظر الشكل 10.3). إن لـــ 2,3-BPG تأثيراً قليلاً على ارتباط الأكسجين إلى الهيموغلوبين بـــ PO_2 عالٍ لكنه يعزز تحرير O_2 من الهيموغلوبين بـــ PO_2 منخفض.

ثنائي أكسيد الكربون Carbon Dioxide

يشكل تفاعل الـــ CO_2 مع المجموعات الأمينية للمطراف الأمينـــي لسلاسل عديد ببتيد الغلوبين الكاربامات:

$$CO_2 + Hb\text{-}NH_3^+ \rightarrow Hb\text{-}NH\text{-}COO^-$$

في هذا الشكل، ينقل الهيموغلوبين حوالي 15% من CO_2 المحمول في الدم. تشكيل الكربامات تشكيل الجسر الملحي وتخفض من ألفة الهيموغلوبين للـــ O_2.

البروتونات Proteins

يشير أثر بوهر Bohr effect إلى فقد الألفة للـــ O_2 مع تناقص الـــ pH (زيادة الحموضة)، كما يحدث في دوران الأوعية الدقيقة عند استهلاك الأكسجين وتحرير الـــ CO_2 (حمض الكربونيك) بواسطة الأنسجة. تزيح البروتونات التوازن باتجاه الشكل T عن طريق الارتباط إلى الحموض الأمينية السطحية، وخلال هذا التوازن مع البروتونات، يشارك أيضاً الهيموغلوبين بشكل هام في السعة الدارئة للدم.

علم الأدوية والفيزيولوجيا PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY

التسمم بالكربون أحادي الأكسيد Carbon monoxide poisoning

يبدي الكربون أحادي الأكسيد (CO) تأثيره السام عن طريق تثبيت الشكل -R للهيموغلوبين ولأن تركيز الـــ CO السام أقل بكثير من تركيز الأكسجين الطبيعي، فإن الـــ CO يرتبط إلى Fe^{++} الهيم بألفة أكبر بـــ 200 ضعف. يزيح الـــ CO المرتبط الوحيدة إلى الشكل -R ويسهل حمل باقي الجزيء مع وفرة أكبر من الأكسجين (أحد أعراض التسمم بـــ CO الحاد هو لون الجلد الأحمر الكرزي) تحدث النوبات الفيزيولوجية عندما لا يستطيع الهيموغلوبين -CO أن يتخلص من حمولته من الأكسجين في الأنسجة كنتيجة لانزياح يساري في منحني تفارق الأكسجين، عندما يرتبط الـــ CO إلى الـــ Hb رباعي القسيم، فإن الهيموغلوبين يتصرف بشكل مشابه أكثر إلى الميوغلوبين وتكون المعالجة الأكثر فعالية هي الأكسجين مفرط الضغطية.

يشاهد التأثير التفارغي السلبـــي مع زيادة حرارة الجسم، ينقص هذا ألفة الهيموغلوبين للـــ O_2 في المرضى المحمومين، مما يسمح بزيادة إزالة تحميل O_2 من خلال تسارع الاستقلاب في الأنسجة.

الهيموغلوبين الجنيني Fetal Hemoglobin

يملك الـ (2,3-BPG) ارتباطاً أضعف إلى الهيموغلوبين الجنيني (HbF) منه إلى هيموغلوبين البالغين (HbA) بسبب اختلاف التركيب من الحموض الأمينية على المقر التفارغي. ينقص هذا التأثير التفارغي السلبي للـ (2,3-BPG)، مما يقود إلى زيادة بسيطة في ألفة HbF لـ O_2 مقارنة مع HbA. هذا تلاؤم جزيئي إلى PO_2 المنخفض في الدوران المشيمي، حيث يجري O_2 من الـ HbA (الدوران الأمومي، ألفة O_2 أقل) إلى HbF (الخضاب الجنيني، ألفة O_2 أكبر).

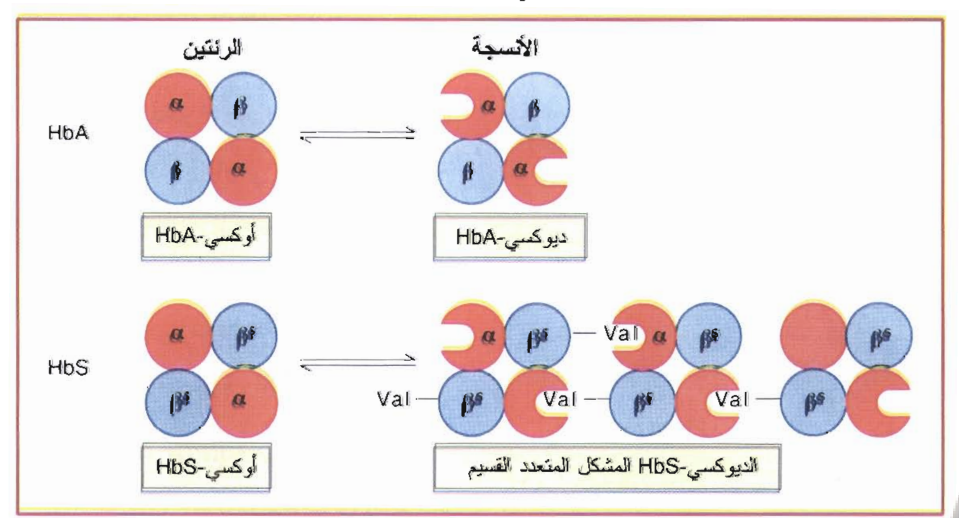
اعتلالات الهيموغلوبين Hemoglobinopathies

اعتلالات الهيموغلوبين هي أمراض وراثية تحدث عن طريق تحويرات alteration بنيوية في سلاسل الغلوبين أو عن طريق نسب مبدلة altered rates من تخليق الغلوبين. تم تحديد هوية عدة مئات من الأشكال المبدلة من الهيموغلوبين التي أوضحت أن تبدلاً بسيطاً في البنية يمكن أن ينتج تبدل كبير في الوظيفة. توضح اعتلالات الهيموغلوبين الناتجة من تبدل في معدل تخليق موحودات الهيموغلوبين أهمية إنتاج وحيدات الموحودات بالنسبة الصحيحة.

تبدیلات بنيوية في الهيموغلوبين
Structural Alteration in Hemoglobin

يحدث هيموغلوبين الخلية المنجلية sickle cell haemoglobin (HbS) بسبب طفرة تستبدل حمض الغلوتامي على الثمالة 6 في الغلوبين β بالفالين (β6 Glu → Val). يقود استبدال هذا الحمض إلى تشكيل المكثور الخطي للـ HbS منزوع الأكسجين، إن نزع O_2 من HbS في الأنسجة يعرض exposess أيضاً مقر متمم على السطح فترتبط ثمالة الفالين على سطح HbS إلى المقر المتمم واصلة رباعيات القسيم الاثنتين مع بعضهما (الشكل 12.3)، وعندما تصبح رباعيات القسيم مرتبطة أكثر تتشكل المكثورات الخطية والتي تحول الخلايا الحمراء المرنة الطبيعية إلى متيبسة stiff، خلايا بشكل المنجل. إن الخلايا ذات الشكل المنجلي غير المرنة تسد الأسرة الشعرية capillary beds وتسبب حدوث نوبات تمنجلية sickling crisis. لاحظ أنه لا يعرض المقر المتمم في الدم المؤكسج، لذلك يتحرض التمنجل في الأنسجة المحيطية والمفاصل.

HbS هو الهيموغلوبين الأكثر انتشاراً في جميع أنحاء العالم، لأن تغاير الزيجوت يولد مقاومة للملاريا. يحدث HbS بشكل أولي في السكان السود في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يصاب 1 من كل 500 وليد. عندما تحدث الطفرة في كل من الصبغيين (الصبغي 11)، فإنها تنتج داء الخلية المنجلية، وهذا يملك الأعراض الأكثر وخامة، لأن خلايا الدم الحمراء لا تملك مصدراً للغلوبين β الطبيعي. عندما تحدث الطفرة على كل صبغي واحد (في متغاير الزيجوت)، فإنها تنتج خلة trait منجلية (1 من 10 ولدان new born)، حيث يتم إنتاج



الشكل 12.3: تشكيل تكدسات خطية بين جزيئات هيموغلوبين الخلية المنجلية.

كميات متساوية تقريباً من الغلوبين β الطبيعي والغلوبين β^s وهذا ينقص من وخامة الأعراض عن طريق تقليل درجة حدوث التمنجل.

يحدث هيموغلوبين *Hemoglobin C* بسبب طفرة على المقر (الموضع 6 كما هو في هيموغلوبين الخلية المنجلية عدا تعديل الغلوتامات إلى الليزين) (β6 Glu → Lys). وبما أن الليزين لا يملك أي ميل أو ميل قليل ليربط المقر المتمم، فلا يحدث أي تمنجل.

يحدث هيموغلوبين بوسطن *Hb Boston* عن طريق الاستبدال بالتيروزين tyrosine subtitution (β58 His → Tyr) القريب من حديد الهيم، يثبت هذا حديد الهيم في الشكل المؤكسد، مما يمنع ارتباط O_2. وهيموغلوبين بوسطن هو واحد من اعتلالات الميتموغلوبين methemoglobinenias الموروثة والتـــي تتصف بالزراق.

يحدث هيموغلوبين الشيزابيك Hb Cheasapeake عن طريق الاستبدال باللوسين (α 92 Arg → Leu) الذي يضعف الجسور الملحية مما يجعل فصمها أكثر سهولة. الزيادة الحاصلة في ألفة O_2 تنتج من حساسية متناقصة إلى مستفعلات تفارغية سلبية، مما يجعل إزالة حمل الكريات الحمراء من O_2 أصعب في الأنسجة، مسببة بذلك نقص تأكسج. ويحرض هذا زيادة إنتاج خلايا الكريات الحمر وتقود إلى كثرة الكريات الحمر polycythemia.

يحدث هيموغلوبين كولن *Hb Koln* عن طريق الاستبدال بالميثونين (β98 Val → Met) الذي ينتج غلوبين-β. غير ثابت، ويقود تمسخ الهيموغلوبين لاحقاً إلى هشاشة خلايا الدم الحمراء وفقر دم انحلالي.

سرعات متغيرة في تخليق الغلوبين
Altered Rates of Globin Synthesis

يقود الإنتاج غير المتوازن لأي من الغلوبين –α أو الغلوبين β إلى صنف من الأمراض يدعى بالتلاسيمية، وهي فقر دم انحلالي أولي ينجم عن إنتاج متغير لرباعيات القسيم، ويمكن أن تحدث عن طريق:

- حذف كامل لجينات الغلوبين.
- تخليق RNA عليل impaired.
- تضفير splicing الـــ mRNA الأولي العليل.
- طفرات انزياح الإطار frame shift أو طفرات هرائية nonesense تنتج غلوبولينات سريعة التدرك.

تشمل التلاسيمية β التلاسيمية الكبرى (جينـــي الغلوبين β طافرين، الصبغي 11) والتلاسيمية الصغرى (متغاير الزيجوت). التلاسيمية الكبرى مميتة في مرحلة الشباب، في حين التلاسيمية الصغرى تنتج فقط فقر دم خفيف.

التلاسيمية α أكثر تعقيداً لأن الغلوبين α يوجد قبل وبعد الولادة ويوجد نسختان من جين الغلوبين α على الصبغي 16. فالفقد المترقي لجينات الغلوبين α يؤدي إلى فقر دم أكثر وخامة ويؤثر على الجنين.

نقاط رئيسية عن الهيموغلوبين والميوغلوبين

- توافق بنية الخضاب دوره الفيزيولوجي عن طريق زيادة ألفته للأكسجين في الرئتين وتناقص ألفته للأكسجين في الأنسجة.
- لا يملك الميوغلوبين بنية رابعية، لأنه يتوضع في خلايا العضلة فلا يتطلب تبدل ألفته للأكسجين.
- تعكس البنى الرابعية المختلفة للهيموغلوبين خلال التطور الاحتياجات المتخصصة لنقل الأكسجين
- تشير التعاونية cooperativity إلى تأثر البنية الوحيدة للبروتين لتبدل فعاليتها عند ربطها للجينها الأولي، فيبدل الهيموغلوبين من ألفته إلى الأكسجين عند ارتباطه بالأكسجين.
- التفارغية allosterism هي التبدل في التعاونية التي تنتج من ربط لجين، أو مستفعل، على مقر آخر غير المقر الأولي، والمستفعلات التفارغية السلبية للهيموغلوبين هي 2,3-BPG و CO_2 والبروتونات.
- اعتلالات الخضاب هي أمراض تحدث بسبب تعديل إما في بنية الهيموغلوبين أو في معدل التخليق.

MOHAMED KHATAB

4 الإنزيمات وعلم الطاقة Enzymes and Energetics

المحتويات

الحفّازات البيولوجية BIOLOGICAL CATALYSTS

إن الإنزيمات حفّازات بيولوجية تستطيع أن ترفع سرعة التفاعلات غير المحفزة من 10^6 إلى 10^{11}. إن كل الإنزيمات بروتينات عدا صنف من الحموض الريبونوكلييكية التحفيزية (RNAs) التـي تسمى الإنزيمات **الريبية riboenzymes**، وإن نوعيتها العالية للركيزة تضمن التحفيز للتفاعل المرغوب فيه وتنقص من التفاعلات الجانبية والإنزيمات لا تتبدل بالتفاعلات التـي تحفزها على الرغم من أنها قد تصبح معدلة مؤقتاً أثناء التفاعل.

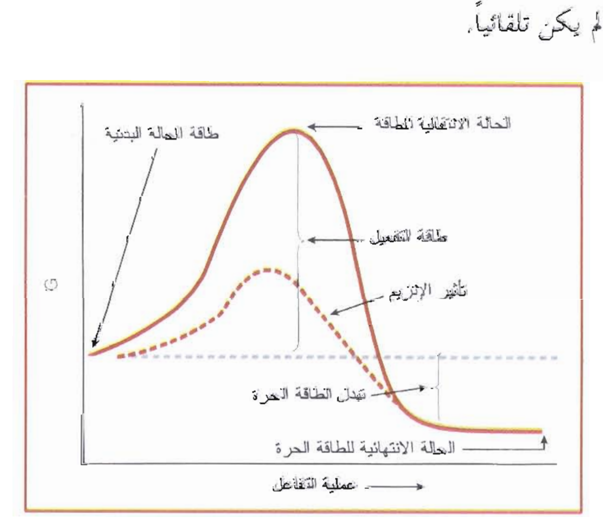
علم الطاقة الإنزيمية Enzyme Energetics

يترافق كل تفاعل كيميائي (أو عملية فيزيائية) في الجسم مع تبدل في الطاقة الحرة free energy، ΔG. ولكي يتم التفاعل في اتجاه معطى (أي ليكون تلقائياً) يجب أن يترافق مع ΔG سلبية. (نقص في الطاقة الحرة، G). تتابع التفاعلات بالهبوط downhill من الديناميكا الحرارية thermodynamic أو النقطة الطاقية لبداية التفاعل. وتبين المعادلة التالية أن ΔG تعتمد على كل من التغير في المحتوى الحراري enthalpy (حيث أن H = الحرارة heat) والتغير في الاعتلاج entropy (حيث أن S = الاضطرابdisorder).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

وبمصطلحات أبسط، يساهم كل من تحرر الحرارة وزيادة الاضطراب في تلقائية التفاعل. وتختلف التلقائية عن السرعة. تشير ΔG لتفاعل ما إذا كان سيواصل التقدم من حالة التوازن ولا تخبر ΔG شيئاً عن السرعة. يملك تفاعل O_2 مع H_2 لتشكيل H_2O ΔG سلبية عالية. وعلى الرغم من أن هذا التفاعل تلقائي وأنه سيتابع مع ازدياد كبير في المحتوى الحراري (الحرارة) والاعتلاج (تشكل الغاز)، فإنه يمكن لهذه الغازات أن تمتزج في درجة حرارة الغرفة دون كشف معدل الاحتراق.

إن التبدل في الطاقة الحرة هو الفرق بين الطاقة الحرة للحالة البدئية مطروحاً منه ذلك للحالة الانتهائية. وللوصول إلى الحالة النهائية، يجب أن يصل التفاعل أولاً إلى طاقة التفعيل activation energy، في حين تحدد الحالة البدئية والانتهائية التلقائية، وهذه هي طاقة التفعيل التي تحدد السرعة (الشكل 4.1). وبهذا فإنه حتى في حالة التفاعل التلقائي سيتم ببطء إذا كانت طاقة التفعيل عالية جداً، وهذه هي حالة تفاعل O_2 مع H_2. وفي هذه الحالة يمكن للتفاعل أن يبدأ من خلال إضافة الحرارة ورفع درجة حرارة الجزيئات وهذا شيء لا يمكن فعله في الجسم. تزداد سرعة التفاعلات في الأنظمة البيولوجية عندما يعمل الحفاز catalyst مثل الإنزيم على إنقاص طاقة التفعيل. وحيث أن الإنزيم لا يستطيع أن يغير من توازن التفاعل فإن سرعة التفاعل تزداد في كلا الاتجاهين ولكنه يتواصل في الاتجاه الذي تكون فيه ΔG سلبية. وبمصطلح أبسط، فإن الإنزيمات لا تستطيع أن تجبر التفاعل إذا لم يكن تلقائياً.



الشكل 1.4: تبدل الطاقة الحرة أثناء التفاعل. انخفاض طاقة التفعيل يزيد سرعة التفاعل.

المركبات المتوسطة الشائعة والتقارن
Common Intermediates and Coupling

على الرغم من أن الإنزيمات لا تستطيع أن تجبر التفاعل في الاتجاه اللا تلقائي، إلا أن مثل هذا التفاعل يمكن أن يتم عندما يتقارن من خلال متوسطات شائعة للتفاعل مع ΔG سلبية. عندما تعمل حصيلة التفاعل الأول كمتفاعل في التفاعل الثاني يشار إليها عندها بالمتوسط الشائع وإلى التفاعلات بالتفاعلات التقارنية. وفي التفاعلين التقارنيين لاحقاً فإن D هو المتوسط الشائع.

$$A + B \rightarrow C + D$$

$$D + E \rightarrow F + G$$

التغيرات في الطاقة الحرة لكلا التفاعلين هي المجموع، وتشير القيمة السلبية لتغير الطاقة الحرة المشتركة إلى الاتجاه التلقائي للتفاعلات التقارنية.

التلقائية وإزالة المنتج
Spontaneity and Product Removal

يمكن التعبير عن التبدلات في الطاقة الحرة على شكل تبدلات معيارية في الطاقة الحرة عندما يتم قياسها تحت شروط معيارية متكررة: 1 مول/ل لكل التفاعلات في المحلول، 1 atm، 25°C وpH = 7. وعلى الرغم من أن التفاعلات الكيميائية في الأنظمة البيولوجية تحدث تحت شروط بعيدة عن المعيارية فإن الطاقة الحرة المعيارية تساهم في إجمالي تغير فعل للطاقة الحرة. ومن أجل التفاعل الكيميائي العام.

$$A + B \rightarrow C + D$$

يُعطى تغير الطاقة الحرة الحقيقي عن طريق المعادلة التالية:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ\prime} + RT\ln\frac{[C][D]}{[A][B]}$$

تميز هذه المعادلة تراكيز المتفاعلات والمنتجات الموجودة في أي لحظة وفي أي درجة حرارة (حيث أن R هي ثابتة الغاز وT درجة كلفن). وبتعابير أبسط فإن نزعة التفاعل لكي يتواصل تعتمد على كل من نزعته الطبيعية (المعيارية) ليتواصل تحت الشروط المعيارية وتأثير فعل الكتلة الذي يعتمد على الشروط الحقيقية. وهذه المعادلة هامة لأجل تلقائية السبل الاستقلابية لأنه في الأنظمة البيولوجية يضاف الوقود بشكل ثابت وكذلك تزال الفضلات بشكل ثابت.

السبل الاستقلابية Metabolic Pathways

إن السبيل الاستقلابي هو سلسلة من تفاعلين أو أكثر تقترن coupled مع بعضها بواسطة المركبات المتوسطة الشائعة intermediates. وحيث أن تغيرات الطاقة الحرة هي حاصل جمع لكل تفاعلات السبل التقارنية، فإن الإضافة

المستمرة للوقود إلى سبيل تقويضي (استخلاص الطاقة) والإزالة المستمرة لمنتجات السبيل (CO_2 وH_2O) ينتج عنها ΔG سلبية كبيرة.

وهذه السبل مصممة لتحقيق أنماط رئيسية major عديدة من الأهداف:

- *التقويض Catabolism*: ويشمل السبل التـي تستخلص من الوقود وتخزن الطاقة على شكل ATP، وتتدرك جزيئات الوقود المعقدة إلى منتجات أبسط في التفاعلات الجهازية المحررة للطاقة.
- *الابتناء Anabolism*: ويشمل السبل التـي تقرن couple التفاعلات المحررة للطاقة (من ATP) مع التفاعلات المخلقة المتطلبة للطاقة لتنتج جزيئات معقدة من طلائع أبسط.
- *الهضم Digestion*: ويشمل السبل التـي تدرك الجزيئات المعقدة لتنتج جزيئات أبسط مناسبة للتقويض، لكن دون استخلاص أو تخزين للطاقة.

تسمية الإنزيمات Enzyme Nomenclature

تصنف الإنزيمات بالاعتماد على نمط التفاعل الذي تقوم بتحفيزه.

- *المؤكسدات المختزلة oxidoreductases* تنقل الإلكترونات من المعطيات donors إلى المتقبلات acceptors (تفاعلات الأكسدة/ اختزال). نازعات الهيدروجين dehydrogenases تنقل الإلكترونات التـي تبقى مرتبطة attached إلى ذرات الهيدروجين.
- *الناقلات transferases* تنقل المجموعات الوظيفية ما بين المعطيات والمتقبلات، ناقلات الأمين aminotransferases تنقل مجموعات الأمين والكينازات kinases تنقل مجموعات الفسفوريل.
- *الهيدرولازات hydrolases* تحفز شطر الروابط من خلال إضافة الماء منتجة منتجين، على سبيل المثال الببتيداز يشطر روابط (C-N) الببتيدية.
- *الليازات lyases* تضيف الماء والأمونيا أو CO_2 إلى الروابط المضاعفة أو تنـزعها لتخلق روابط مضاعفة على سبيل المثال ليازـسيترات ATP تنتج الأستيل تميم A والأوكزالوأسيتات من السيترات.
- *المصاوغات isomerases* تحول الأشكال التصاوغية بينياً interconvert عن طريق نقل المجموعات ضمن الجزيء نفسه، على سبيل المثال ايزوميراز الفسفوغلوكوز تحول بينياً أشكال ألدهيد الهكسوز (غلوكوزـ6ـفسفات) والكيتون (فركتوزـ6ـفسفات).
- *الليغازات Legases* وتسمى أيضاً السينثيتازات synthetases (المخلقات) وهي تستخدم الـ ATP لتشكيل روابط تساهمية جديدة على سبيل المثال يولّد ليغاز الـ DNA رابطاً فسفوثنائي الأستر phosphodiester جديداً في الفجوة الواقعة بين نيكلوتيدين متجاورين في حلز الـ DNA.

التمائم الإنزيمية Coenzymes

تحتاج العديد من الإنزيمات إلى عوامل إضافية cofactors غير بروتينية أو تمائم إنزيمية coenzymes من أجل فعلها، فإذا كانت مرتبطة بإحكام إلى الانزيم تسمى مجموعة بديلة prosthetic group. إن صميم الانزيم apoenzyme هو الشكل الذي ينقصه المجموعة البديلة، وعميم الانزيم holoenzyme هو الشكل الكامل وظيفياً fully functional form. يدخل عديد من التمائم الإنزيمية إلى التفاعل كركيزة substrate ولكنها تجدد أثناء التقارن مع سبل أخرى. وبذلك يمكن أن يكون تركيز التميم الإنزيمي أصغر بكثير من تركيز المستقلبات في التفاعل. ويمكن أن تكون التمائم الإنزيمية فيتامينات تتحول إلى الشكل الفعال، مثلاً يحدث تفعيل التيامين إلى التيامين بيروفسفات، بالإضافة إلى أن الأيونات المعدنية يمكن أن تعمل كتمائم عامل، على سبيل المثال تتطلب الكينازات أيونات المغنـــزيوم والأنهيداز الكربونية أيونات الزنك.

خصائص المقر الفعال
ACTIVE SITE PROPERTIES

تخفض الإنزيمات طاقة التفعيل عن طريق ربط الركائز وفق تهايؤ configuration نوعي وفي بيئة محمية ضمن الإنزيم. وتوجد عادة المقرات الفعالة ضمن "فلح cleft" في البنية الثالثية

للانزيم حيث أن الركائز تنتشر داخله والمنتجات تنتشر خارجه. يمكن أن تكون ثمالات الحمض الأميني للمقر الفعال متباعدة في البنية الأولية بداعي الطي المطلوب للبنية الثالثية.

الباثولوجيا PATHOLOGY

تشكل الهيدروكسي برولين Hydroxyproline Formation

تترابط أعراض عوز الفيتامين vitamin deficiency مع وظيفة تميم العامل لإنزيماتها. البثع Scurvy هو عوز الفيتامين C. يتميز باللثة النزفة والأسنان المقلقة والتئام ضعيف للجروح وكلها تعزى إلى ضعف النسيج الضام. ويكون الكولاجين في هذه الأنسجة معوزاً للهيدروكسي برولين حيث أن هدركسلة ثمالات البرولين في طليعة الكولاجين تتطلب الفيتامين C (حمض الأسكوربيك). ودون الهيدروكسي برولين يتمسخ الحلز الثلاثي للكولاجين في درجة حرارة الجسم.

التلاؤم المحرض Induced Fit

على الرغم من أن مقر الارتباط هو مركز تحفيزي ثلاثي الأبعاد فهو ليس صلباً كما يمكن ملاحظته في علاقة القفل والمفتاح، وهو بدلاً من ذلك يتحرض ليخضع إلى تبدل في الهيئة عندما ترتبط الركائز (الشكل 2.4). وتتشكل الهيئة الجديدة من خلال التلاؤم المحرض، وهي ضرورية قبل أن يتم تحول الركائز إلى الحالة الانتقالية. والتفاعلات التي يجب أن تستبعد الماء لتجنب التفاعلات الجانبية مثل الحلمهة تحتاج إلى التلاؤم المحرض.

المحتوى من الحمض الأميني Amino Acid Composition

تشكل الحموض الأمينية للمقر الفعال active site روابط أيونية وهيدروجينية وتآثرات كارهة للماء مع الركيزة. وهذا يفسر اعتماد الفعالية الإنزيمية على الشروط التي تؤثر على هذه الأنماط من الروابط مثل pH ودرجة الحرارة والقوة الأيونية. ومتطلبات ربط الركيزة نوعية جداً حيث تكون الحموض الأمينية المشكلة للمقر الفعال للانزيم نفسه محفوظة بشكل عالٍ بين الأنواع المختلفة. كذلك الشروط المثالية لـ pH ودرجة الحرارة والقوة الأيونية ستكون محفوظة بين الأنواع.

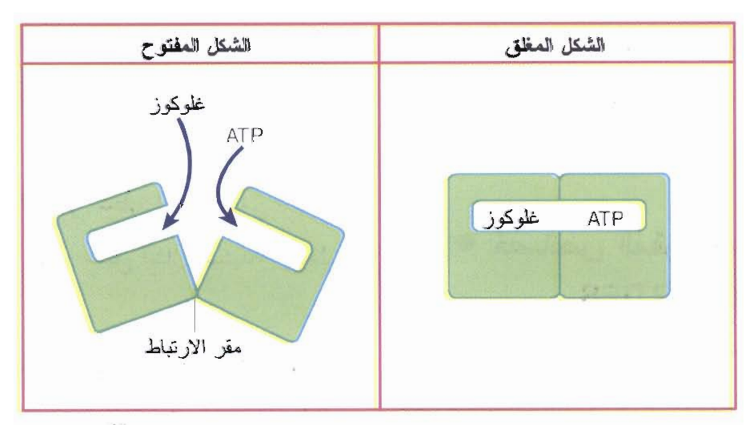
الحالة الانتقالية Transition State

يسبب الارتباط إلى المقر الفعال مراتبة rearrangement رابطية وتتبنى الركيزة حالة متوسطة (الانتقالية). وتمثل الحالة الانتقالية شكل مراتب للركيزة التي يتم تفعيلها أو إجهادها strained وتتابع مباشرة تشكيل المنتجات. تخلق مضاهئات analogs الحالة الانتقالية، بحيث تشابه الحالة الانتقالية أكثر من مشابهاتها للركيزة، وهي مثبطات أنظيمية فعالة بشدة. وبما أنها ثابتة كيميائياً ولا تتفاعل لتشكل المنتجات، نجدها ترتبط مع المقر الفعال بدلاً من الركائز وتحصر التفاعل. وتتميز بامتلاكها ألفة رتبتها order of magnitude أكبر من الركيزة.

الطرق التحليلية Analytical Methods

تسمح الطرق المستخدمة لدراسة المقرات الفعالة بتطوير أدوية ذات نوعية عالية.

- *واسمات الألفة affinity labels* هي مضاهئات للركيزة تتفاعل مع واحد أو أكثر من الحموض الأمينية التي تشكل المقر الفعال. ويسمح تحديد متوالية الانزيم الموسوم بالتعرف على الحموض الأمينية للمقر الفعال.



الشكل 2.4: التلاؤم المحرض (وهو تغير من الشكل المفتوح إلى الشكل المغلق) أثناء ربط الركيزة إلى الإنزيم.

- ويُظهرُ تحليل انعراج الأشعة X إما مع الركيزة أو مع مضاهئ الحالة الانتقالية المرتبط مع المقر الفعال علاقات حيزيةَ داخل المقر الفعال.
- يولد التطفير الموجه mutagenesis للمقر إنزيمات طافرة مع استبدالات في الحموض الأمينية على المقرات الفعالة. وتساعد الاستبدالات التـــي تبدل الفعالية الطبيعية في التعرف على الحموض الأمينية الحاسمة في المقر الفعال.

التفاعلات متعددة الركيزة
Multisubstrate Reactions

عندما يشمل involves التفاعل ركيزتين أو أكثر فإن ترتيب order الارتباط يمكن أن يكون عشوائياً أو تتابعياً. في الآلية التتابعية يجب ارتباط الركيزتين بالانزيم قبل أن يبدأ التفاعل ويمكن لهما أن ترتبطا إما بشكل عشوائي أو بشكل نوعي.

وإن الآلية ping-pong هي حالة خاصة من الارتباط التتابعي وتتطلب أن ترتبط وتتفاعل كل ركيزة بدورها، وهذا يولد شكلاً متوسطياً من الانزيم حيث يتشكل أحد المنتجات وينتشر خارج الانزيم قبل أن ترتبط الركيزة الأخرى لتكمل التفاعل. ويتم استخدام هذه الآلية من قبل ناقلات الأمين.

الحرائك KINETICS

لدراسة الخصائص الحرائكية للإنزيمات، يتم قياس سرعة التفاعل تحت شروط أولية (السرعة الأولية) لضمان عدم وجود تآثر مع التفاعل العكسي، أضف إلى ذلك إن التركيز المولي للركيزة أكبر بكثير من الإنزيم. يتم تحديد كمية الانزيم بالوحدات 1 وحدة = ميكرومول/دقيقة وهذا يعنـــي أن الانزيم سيحوّل 1 ميكرومول من الركيزة إلى المنتج تحت شروط نوعية للتفاعل (pH الدارئة، درجة الحرارة). ويعبر عن تركيز الانزيم إما بالوحدات في الليتر أو بالوحدات الدولية في الليتر (U / L).

رتبة التفاعل Reaction Order

تتحدد رتبة التفاعل بعدد الركائز التـــي تؤثر على سرعة التفاعل.

- *الرتبة صفر*: الانزيم مشبع بالركائز ولن يرتبط المزيد، وزيادة تركيز الركيزة لن تؤثر على سرعة التفاعل.
- *الرتبة الأولى*: يتناسب سرعة التفاعل بشكل مباشر (بشكل خطي) مع الركيزة المضافة.
- *الرتبة الثانية*: يتناسب التفاعل مع تركيز ركيزتين.

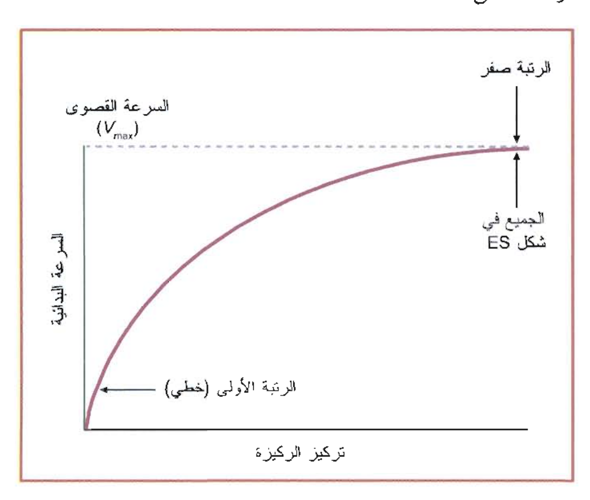
حرائك ميكائيلس – مينتن
Michaelis-Menten Kinetics

إن الطريقة الأكثر شيوعاً للتعبير عن الخصائص الحرائكية للإنزيمات هي نموذج ميكائيلس – مينتن. وهناك العديد من الافتراضات المبسطة التـــي تحكم حرائك ميكائيلس – مينتن.

- ترتبط ركيزة واحدة (S) بشكل قابل للعكس لتشكل معقد انزيم – ركيزة ES.

$$E + S \leftrightarrows ES \rightarrow E + P$$

- يمكن لـــ ES أن يكمل التفاعل ليشكل المنتج (P).
- يمكن لـــ ES أيضاً أن ينفصم إلى كل من الانزيم والركيزة دون تفاعل.



الشكل 3.4: منحنـــى الركيزة مقابل السرعة لتفاعل محفز بإنزيم.

تختط الفعالية الإنزيمية كتغير في السرعة كتابع لتركيز الركيزة المتزايد، ينتج هذا دائماً قطعاً زائداً مستطيلاً rectangular hyperbola (الشكل 3.4).

- تتناسب الفعالية خطياً (الرتبة الأولى) مع تركيز الركيزة في التراكيز المنخفضة للركيزة.
- لا تعتمد الفعالية على تركيز الركيزة (الرتبة صفر) في التراكيز المشبعة من الركيزة ويتم التعبير عن السرعة

القصوى بـــ V_{max}.

- ثابتة ميكائيلس أو K_m هي تركيز الركيزة المتطلب لينتج سرعةً تفاعل مساويةً لنصف V_{max} وK_m هو مصطلح تركيز يتم التعبير عنه بالوحدات وعادة ميكرومول أو ميلي مول.
- Km هو قياس معكوس لألفة الانزيم للركيزة بحيث تتوافق الـــ K_m المنخفضة مع ألفة عالية والعكس بالعكس.
- تتناسب V_{max} بشكل مباشر مع تركيز الانزيم بحيث أن نقصان تركيز الانزيم ينقص الـــ V_{max}.

ويتم الحصول على ارتسام خطي لحرائك ميكائيلس – مينتن في خطيطة لاينويفر – بيرك Lineweaver- Burke.

- تختط كاختطاط مقلوب متبادل مزدوج double reciporcal لـــ $1/S \times 1/v$.
  - التقاطع مع محور $1/S$ يساوي لـــ $1/K_m$.
  - التقاطع مع محور $1/v$ يساوي لـــ $1/V_{max}$.

التثبيط INHIBITION

يحدث التثبيط سواء القابل للعكس reversible أو متعذر العكس irreversible لجزيء الإنزيم بواسطة عامل لا فيزيولوجي (مثل الأدوية والذيفانات) من خلال التعطيل الكامل للإنزيم. وعلى العكس فإن التثبيط بواسطة المستقبلات والتـــي تسمى المثبطات التفارغية (انظر التنظيم لاحقاً) يحدث من خلال النقصان التدريجي لفعالية الإنزيم.

المثبطات التنافسية Competitive Inhibitors

يتنافس المثبط التنافسي مع الركيزة ليرتبط إلى المقر الفعال. وعندما يشغل المثبط المقر الفعال فإنه يشكل معقد انزيم – مثبط ولا يستطيع الانزيم أن يتفاعل حتـــى يتفارق عنه المثبط (الشكل 4.4). مثل هذه المثبطات هي عادة مضاهئات للركيزة، حيث أنها تملك بنية مشابهة لبنية الركيزة ولكنها غير فعالة. ومثال على مثبط تنافسي الدواء المضاد للسرطان الميتوتركسات. حيث يملك الميتوتركسات بنية مشابهة لبنية فيتامين حمض الفوليك (الشكل 5.4). وهو يعمل على تثبيط انزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase (DHFR) فيمنع تجدد ثنائي هيدروفولات اعتباراً من رباعي هيدروفولات. وهذا يتداخل interferes مع تخليق الـــ DNA ويحصر انقسام الخلية في الخلايا السرطانية سريعة الانقسام.

EI
+I
E +S ⇌ ES ⟶ E + P

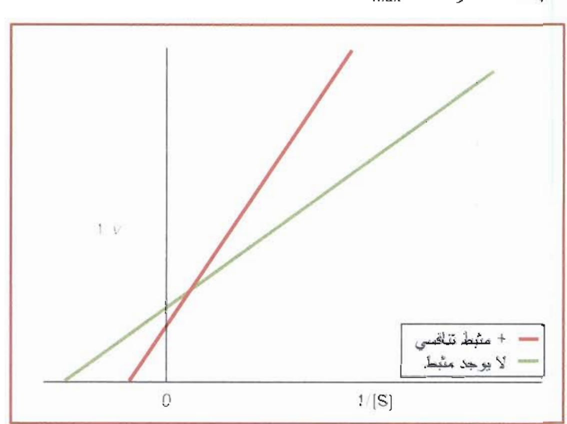
الشكل 4.4: التوازن بين مثبط تنافسي وإنزيم حيث يولد المثبط توازناً تنافسياً مع الركيزة مزيلة جزء fraction من الإنزيم إلى الشكل المعطل (EI) وإن إضافة ركيزة أكثر سوف ينتج مزيداً من الشكل ES الفعال.

A

B

الشكل 5.4: بنية الميتوتركسات **(A)** ورباعي هيدروفولات **(B)**.

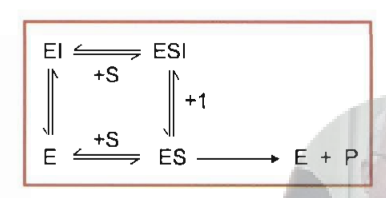
يتناسب التثبيط التنافسي مع كمية المثبط المرتبط في المقر الفعال وهذا بدوره يتناسب مع تركيز المثبط. ولأن المثبط يرتبط بشكل قابل للعكس فإن الركيزة يمكن أن تتنافس معه في تراكيز عالية للركيزة. وبالتالي فإن المثبط التنافسي لن يبدل الـ V_{max} للإنزيم. ومن جهة أخرى فإن المثبطات التنافسية تعمل على رفع الـ K_m للإنزيم، حيث يتطلب الأمر وجود تراكيز أعلى من الركيزة للوصول إلى نصف الفعالية القصوى. وهذا ما يمكن رؤيته في خطيطة لاينويفر – بيرك كتغير في I/S المعترض ولكنه لا يؤثر على $1/v$ المعترض intercept (الشكل 6.4) وبمصطلح أبسط فإن المثبطات التنافسية ترفع الـ K_m ولكنها لا تغير الـ V_{max}.



الشكل 6.4: اختطاط مقلوب متبادل مزدوج لاينويفر – بيرك مع ودون مثبط تنافسي.

المثبطات اللا تنافسية Noncompetitive Inhibitors

ترتبط المثبطات اللا تنافسية بشكل عكوس مع الانزيم في مقر بعيد عن المقر الفعال، وهذا يسمح للركيزة بأن ترتبط بشكل طبيعي (الشكل 7.4). وبالرغم من ذلك فإن الانزيم يتعطل تعطيلاً كاملاً عندما يرتبط المثبط ولا يمكن للركيزة أن تتحول إلى المنتج. لا يوجد هنا تنافس على المقر الفعال (ولا من أجل المقر الرابط للمثبط).



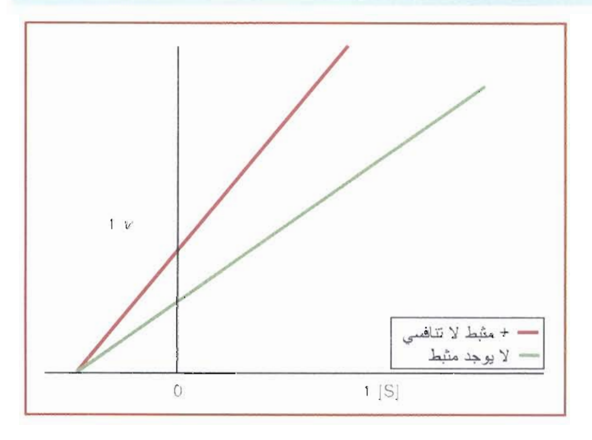
الشكل 7.4: التوازن بين المثبط اللا تنافسي والإنزيم. يسمح المثبط بارتباط الركيزة إلى EI ولكنه يمنع تشكل P.

بما أن التركيز الفعال للإنزيم الفعال ينخفض مع ارتباط المثبط اللا تنافسي فإن V_{max} تنخفض أيضاً. وعلى الرغم من ذلك فإن K_m لا تتأثر حيث أن المثبطات اللا تنافسية لا تحصر المقر الفعال (التـي تنقص الألفة) وهذا يشاهد في خطيطة لاينوفير – بيرك كتبدل لتقاطع $1/v$ بدون أن يتأثر تقاطع 1/S (الشكل 8.4).

علم الأدوية PHARMACOLOGY

المثبطات التنافسية Competitive Inhibitors

العديد من الأدوية هو مثبطات تنافسية. فالبروبرانولول propranolol هو مثبط تنافسي لمستقبلات β الأدرينية β-adrenergic receptors وهو يستخدم في معالجة فرط ضغط الدم hypertension، فعلى الرغم من أنه يرتبط إلى المستقبل فإنه لا يسبب زيادة cAMP الخلوية وبالتالي فإن البروبرانولول يثبط مستقبل β الأدريني (الإبينيفرين) عن طريق حصر blocking الإبينيفرين.



الشكل 8.4: خطيطة مقلوب متبادل مزدوج لـ لاينوفير – بيرك مع أو بدون المثبط اللا تنافسي.

المثبطات متعذرة العكس Irreversible Inhibitors

تعطل المثبطات متعذرة العكس الإنزيمات بشكل دائم والطريقة الوحيدة لعكس التثبيط هي تخليق بروتين إنزيمي جديد من قبل الخلية.

الشروط المثلى Optimal Conditions

تظهر الأنزيمات درجة حرارة مثلى وتتحدد بزيادة في السرعة الأولية ثم بتباطؤ بسبب التمسخ الذي يخرب البنية ثلاثية الأبعاد.

وتظهر الأنزيمات درجة pH مثلى ناجمة عن التأثير على كل من البنية الكلية للإنزيم والتأين الأمثل للمقر الفعال. ويحدث تمسخ البنية الثالثية في قيم قصوى لـ pH بينما تعمل

الاختلافات في تأين السلاسل الجانبية للحمض الأميني في المقر الفعال على تغير ألفة الانزيم للركيزة، وفي pH المثلى تكون الألفة للركيزة في الحدود القصوى.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

التعطيل متعذر العكس Irreversible Inactivation

إن الأسبرين Aspirin والإيبوبروفين ibuprofen كلاهما مثبط للسيكلو أوكسجيناز cyclooxygenase I، وهو الانزيم الذي يتواسط سبل تخليق البروستاغلانديات prostaglandins (عوامل التهابية فعولة potent inflammatory agents) والترمبوكسانات thromboxanes (عوامل صفيحات فعولة potent platelet aggregating agents) وعلى الرغم من أن تأثير الإيبوبروفين قابل للعكس فإن تأثير الأسبرين متعذر العكس وهذا يُعزى إلى مجموعة الأستيل الموجودة في الأسبرين وغير الموجودة في الإيبوبروفين. حيث يتم نقل مجموعة الأستيل هذه إلى المقر الفعال للسيكلوأوكسجيناز ويحصر التفاعل بشكل متعذر العكس. ويتم تجاوز التثبيط عن طريق تخليق انزيم جديد فقط.

يمكن للإنزيم نفسه من مصادر مختلفة مثل الأشكال البقرية والبشرية للإنزيمات الهاضمة الببسين والتربسين أن يختلف في الشروط المثلى من درجة الحرارة والتوضع الخلوي وV_{max} وK_m والتركيب من الحمض الأميني ولكن يكون له pH المثلى نفسها. ويمكن لمعظم الجزيء أن يختلف لكن المقر الفعال يكون محفوظاً reserved، تبدي display الترتيب الحيزي المحدد نفسه spatial arrangement للمجموعات الوظيفية.

التنظيم REGULATION

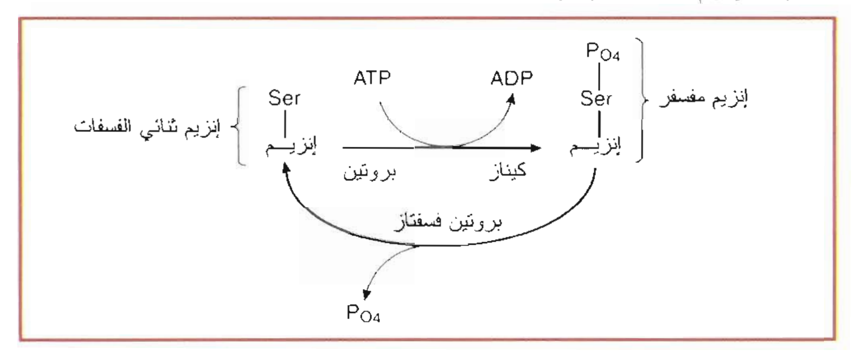
التنظيم هو استجابة الفعالية الإنزيمية لتبدُّل في الشروط الفيزيولوجية. إن بنية جزيء الإنزيم مبرمجة بوجود مقرات متخصصة تتعرف إلى كل من الإشارات الداخلية والخارجية.

- يتم نقل الإشارات الخارجية على شكل مراسيل messengers ثانوية تتولد من ارتباط الهرمونات إلى مستقبلاتها.
- إن الإشارات الداخلية تكون عادة متوسطات استقلابية.

يتم نقل الإشارات الخارجية بشكل أولي من خلال آلية التعديل التساهمي covalent modification، ويتم نقل الإشارات الداخلية بشكل أولي من خلال التنظيم التفارغي allosteric.

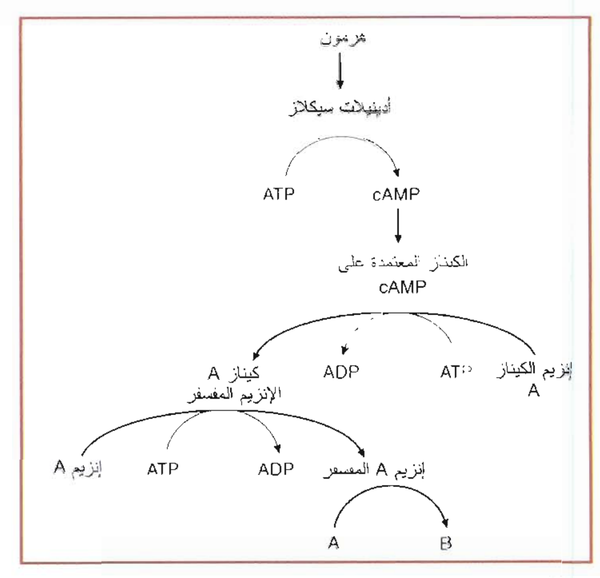
التعديل التساهمي Covalent Modification

يحدث التنظيم وفق التعديل التساهمي بشكل أولي من خلال فعل كيناز البروتين التي تفسفر إما السيرين أو التريونين أو التيروزين النوعي في الإنزيم المنظم regulated enzyme (الشكل 9.4). ويمكن استرداد الشكل غير المفسفر بوساطة فسفتاز البروتين والتي تزيل فسفرة الإنزيم بوساطة الإنزيم المنظم. ويمكن للحالة المفسفرة أن تكون إما فعالة أو معطلة ولكن في كل الحالات تأثير التنظيم يوافق matches وظيفة الهرمون الذي يولد الإشارة. مثلاً يتم تفعيل إنزيمات استحداث السكر من خلال الفسفتة بينما يتم تعطيل الإنزيمات الحالّة للسكر من خلال الفسفتة أثناء الصيام.



الشكل 9.4: التنظيم بالتعديل التساهمي.

يحدث سبيل الإشارة داخل الخلوي من خلال آلية الشلال المصممة لتضخيم الإشارة الهرمونية. ويكتنف الشلال سلسلة من الإنزيمات التي يُفعّل بعضها بعضاً بالتتابع (الشكل 10.4) وحصيلة كل تفعيل هي محفز، لذلك ينتج عن كل خطوة زيادة هندسية geometric في الإشارة. ويضبط الانزيم الأخير في الشلال السبيل الاستقلابي الهدف أو العمليات الخلوية الأخرى.



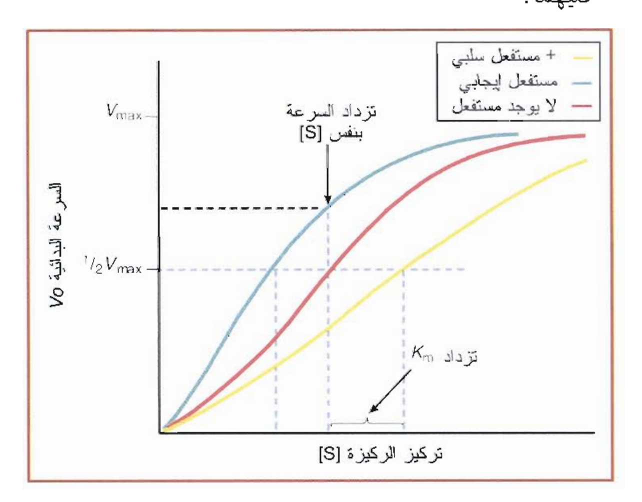
الشكل 10.4: آلية الشلال في الضبط الهرموني لفعالية الإنزيم. مع زيادة الهرمون لتركيز cAMP يتم تفعيل الكيناز المعتمدة على cAMP. وهذا يقود إلى تفعيل إنزيم الكيناز A والذي بدوره يفعل الإنزيم A، وكل خطوة هي تضخيم لأن الحصيلة هي حفاز catalyst.

التنظيم التفارغي Allosteric Regulation

التفارغ هو استجابة للجزيئة المستفعلة effector من قبل الإنزيم والتي ينتج عنها إما زيادة أو نقصان في فعاليته. ولكي يتم التنظيم عن طريق المستفعلة التفارغية يجب على الإنزيم أن يبدي أولاً التعاونية cooperativity وهي خاصة التفاعل البيني interactive property للإنزيمات متعددة القسيمات. تكتنف involves التعاونية تحويلاً بينياً (داخلياً) interconversion للوحيدات الموحودية monomer subunits بين الشكل المتوتر tense (وحيدات أقل فعالية) والشكل المرخي relaxed (وحيدات أكثر فعالية).

كما يلاحظ في الهيموغلوبين فإن التعاونية تكون نتيجة للاتصال بين الوحيدات subunits (المواحيد monomers) في البنية الرابعية للإنزيم حيث يحرض ارتباط اللجينة ligand تبدلاً في هيئة الوحيدات المجاورة.

- *التعاونية الإيجابية Positive cooperativity*: يزيد ارتباط لجين إلى وحيدة من ارتباط لجين إلى الوحيدة المجاورة مما ينتج خطيطة plot شكل **S** للركيزة مقابل السرعة (الشكل 11.4).
- *الآلية التتابعية Sequential mechanism*: يحدث تبدل في فعالية وحيدة واحدة كل مرة مما ينتج عنه جزيئات إنزيمية حاوية على كل من الشكلين المتوتر والمرخي.
- *الآلية المتناغمة Concerted*: يحدث تبدل في فعالية كل الوحيدات بشكل متواقت. وينتج هذا جزيئات إنزيميةً حاويةً إما الشكلَ المتوترَ أو الشكلَ المسترخيَ ولكن لاتحوي كليهما.



الشكل 11.4: مخطط سيني لتركيز الركيزة مقابل السرعة، يمكن للمستفعلات أن تحرك الارتسام نحو اليسار (زيادة السرعة) أو اليمين «نقصان السرعة» من خلال انزياح الـ K_m للركيزة.

يكتنف التفارغ ارتباط لجين (مستفعلة) إلى مقر تفارغي (تفارغي= شكل آخر). لاحظ أن المستفعلات التفارغية تحرض تبدلاً في شكل (الكيمياء الفراغية) الإنزيم قبل الارتباط إلى الركائز. وهذا عكس ما يحدث في نموذج التلاؤم المحرض للمقر الفعال حيث يحدث التبدل في هندسة المقر الفعال بعد ارتباطه إلى الركائز.

- *المستفعلات الايجابية positive effectors*: تثبت اللجائن الشكل المرخي (الأكثر فعالية) ويشاهد التفعيل على شكل منحنى سيني sigmoidul ينزاح نحو اليسار (الشكل 11.4).
- *المستفعلات السلبية negative effectors*: تثبت اللجائن الشكل المتوتر (الأقل فعالية) ويلاحظ التعطيل على شكل منحنى سيني ينزاح نحو اليمين (الشكل 11.4).

وتكون منحنيات الإنزيمات غير التفارغية على شكل قطع زائد hyperbolic. تملك بعض الإنزيمات التفارغية وحيدات

تنظيمية متخصصة وهي ليست تحفيزية noncatalytic وتعمل فقط على ربط المستفعلات مما يقود إلى تبدلات في الوحيدات التحفيزية.

استراتيجيات التنظيم الخلوي
CELLULAR REGULATORY STRATEGIES

تعكس العديد من استراتيجيات التنظيم التنوع الواسع في التلاؤم adoptation الذي يجب أن يكون ضمن الخلايا وضمن الجسم كله.

تنظيم السبيل الاستقلابي
Metabolic Pathway Regulation

يحتاج الإنسان إلى تنظيم العمليات على مدى فترات زمنية من الفورية إلى طويلة الأجل. هناك أربع آليات أساسية يمكن للخلايا من خلالها تنظيم سبلها الاستقلابية:

1. *التحاوز compartmentation*: وهو تنظيم دائم ينجز من خلال الفصل الفيزيائي للسبل الاستقلابية التنافسية ضمن الأحياز الخلوية، ويقدم الركائز إلى أنزيماتها بوسائل منظمة.
2. *التنظيم الجيني Gene regulation*: هو تنظيم طويل الأمد للاستقلاب والاستجابة بطيئة تحتاج من ساعات إلى أيام، وعادة يتم تنظيم الجينات لإنزيمات متعددة في السبيل الاستقلابي مع بعضها البعض.
3. *التعديل التساهمي covalent modification*: وهو تنظيم سريع يحتاج فقط من ثوانٍ إلى دقائق. ويتم تنظيم الإنزيمات في السبل المقابلة بشكل متبادل reciprocal لمنع حدوث الدورات العبثية futile cycles.
4. *التنظيم التفارغي allosteric regulation*: وهو تنظيم فوري instantaneous، عادة تكون المستفعلات التفارغية هي المنتجات النهائية للسبيل المنظم وبذا فهي لا تشبه ركيزة الإنزيم. تقوم الإنزيمات المنظمة بتحفيز الخطوات المحددة للسرعة rate limiting، وغالباً متعذرة العكس، وفي بداية السبل الاستقلابية.

طلائع الإنزيمات (وطلائع الهرمونات)
Proenzymes (and Prohormones)

تفعّل الأشكال المعطلة المختزنة storage من الإنزيمات (أو الهرمونات) بإزالة جزء من طليعة الإنزيم. وهذا ينعكس مع التحويل الداخلي interconversion بين الشكل الفعال والمعطل من خلال التعديل التساهمي والتفارغي. وفيما يلي أمثلة عن الطلائع الإنزيمية: سبيل المتممة complement pathway في المناعة الخلقية innate immunity وسبيل التجلط clotting (التخثر coagulation) وكلاهما يوجد في الدم. ومثال عن طليعة الهرمون هو الأنسولين الذي يختزن على شكل طليعة الأنسولين proinsulin وتتحرر كميات كبيرة منه يمكن أن تفعّل وتتحرر عند الطلب.

النظائر الإنزيمية Isoenzymes

النظائر الإنزيمية هي أشكال متبدلة لفعالية الانزيم نفسها توجد بنسب مختلفة وفي أنسجة مختلفة. تختلف النظائر الإنزيمية في تركيبين من الحموض الأمينية والمتوالية sequence والبنية الرابعية متعددة القسيمات وهي تملك غالباً لا دائماً بنـــى متشابهة (محفوظة) conserved. التعبير express عن النظائر الإنزيمية في نسيج ما هو وظيفة تنظيم الجين للوحيدات ذات العلاقة. ويملك كل شكل نظير إنزيمي خصائص حركية و/أو تنظيمية مختلفة تعكس دوره في ذلك النسيج. ويتم عادة التعرف على النظائر الإنزيمية في المخبر السريري بواسطة الرحلان الكهربـــي.

علم الإنزيمات التشخيصي
Diagnostic Enzymology

يوجد القليل من الإنزيمات الفعالة في المصل عند المرضى الأسوياء (مثل عوامل التجلط clotting factors). ومن ناحية أخرى فإن الأذية النسيجية تسبب تحرراً نسيجياً نوعياً لإنزيمات المصل وتتناسب كميتها مع مدى الأذية النسيجية. وهذه الإنزيمات المتحررة تكون عادةً على شكل نظائر إنزيمية نوعية للنسيج المعطى.

- النظير الإنزيمي لكيناز الكرياتين creatine kinase isoenzyme، الشكـــل MB يتحرر من نسيج القلب المتأذي.

- ناقلة أمين الآلانين Alanine aminotransferase (ALT) تستخدم في تشخيص الأذية الكبدية وذلك عند ارتفاع فاعليتها في المصل.

الباثولوجيا PATHOLOGY

النظائر الإنزيمية لكيناز الكرياتين Creatine Kinase Isoenzymes

يسمح توزع النظائر الإنزيمية لكيناز الكرياتين في أنسجة مختلفة كوسيلة تشخيصية في احتشاء عضل القلب myocardial infraction. تتركب النظائر الإنزيمية من وحيدتين B من الدماغ brain و M من العضلات الهيكلية skeletal muscle. تملك العضلات الهيكلية شكل سائداً للمثنوي MM لذلك سيرفع الرضح العضلي كيناز الكرياتين المصلية ولكن بشكل أساسي الشكل MM. إمّا الأذية الدماغية فسترفع الشكل BB بشكل رئيسي. يملك عضل القلب شكل مميز للنظير الإنزيمي MB وهو يشير إلى أذية في عضل القلب عندما يلاحظ في المصل وعادة خلال ساعات من الحدث.

الأغشية الخلوية والتنبيغ الإشاري داخل الخلوي 5
Membranes and intracellular signal Transduction

المحتويات

بنية وتركيب الغشاء الخلوي
MEMBRANE STRUCTURE AND COMPOSITION

تتركب الأغشية من الشحميات والبروتينات والكربوهيدرات المختلفة التي تحدد عدة وظائف بيولوجية هامة عديدة. تقدم نفوذيتها الانتقائية selective permeability تحاوزاً فيزيائياً وكيميائياً لجملة الإنزيمات داخل الخلايا. وتحوي الأغشية الإنزيمات والمستقبلات التي تسمح للخلايا بالاستجابة الانتقائية للإشارات الخارجية بالإضافة إلى توليد إشارات كيميائية وكهربائية. تنظم نفوذيتها الانتقائية عن طريق أقنية جزيئية ومضخات تمتد بين السطحين. يحدد تركيب السطح الخارجي عمليات تعرُّف recognition خلية - إلى - خلية ويتواسط الالتصاق adhesion الخلوي والاستجابات المناعية.

مكونات الغشاء Membrane Structure

تشمل شحوم الغشاء الشحميات الفسفورية phos- pholipids والشحميات السفينغولية sphingolipids والكوليستيرول (انظر الفصل 11).

تحوي الشحميات الفسفورية حمضين دهنيين (عدد ذرات الكربون عادة 16-18) مرتبطين على الغليسيرول بالإضافة إلى مجموعة فسفات. يمكن أن تكون الحموض الدهنية لا مشبعة unsaturated أو مشبعة saturated. ومعظم الشحميات الفسفورية تحوي الإيتانولامين أو الكولين أو الإينوزيتول أو السيرين المؤستر بالفسفات.

تشمل الشحميات السفينغولية السفنغوميالين sphin- gomyelin والسيريبروزيدات cerebrosides والغانغليوزيدات gangaliosides. تدعى السيريبروزيدات والغانغليوزيدات الشحمية الحاوية على السكر بالشحميات السفنغولية السكرية، وهي تتوضع بشكل رئيس في الغشاء البلازمي. في حين يتواجد السفنغوميالين بشكل بارز في أغماد sheaths الميالين.

يتواجد الكوليستيرول بشكل أولي في الغشاء البلازمي ومجموعته الهيدروكسيلية على السطح على وجيهة الماء.

تتكون الأغشية بشكل عام من 40% إلى 50% من البروتين لكن يمكن أن تراوح بين حدين أقصيين مثلاً 20% بروتين في أغشية الميالين إلى 80% بروتين في الغشاء المتقدري الداخلي.

التركيب البروتيني والشحمي فريد لكل غشاء، وتوزعه غير متناظر asymmetric.

البروتينات الغشائية المتكاملة
Integral Membrane Protein

يمكن أن تعبر penetrate البروتينات الغشائية المتكاملة بشكل جزئي أو يمكن أن تتواجد كبروتينات عبر الغشاء transmembrane protein مواجهةً كلاً من البيئتين العصارة الخلوية cytosol والبيئة الخارجية.

تتآثر بقوة مع شحميات الغشاء عن طريق السلاسل الجانبية الكارهة للماء للحموض الأمينية ويمكن أن تزال فقط عن طريق تخريب البنية الغشائية بمنظف detergent أو مذيب solvent. تتركب عادة من حلزات متعددة مع سلاسل جانبية كارهة للماء، مصفوفة اسطوانية cylindrical array تشكل مسامات لنقل الجزيئات القطبية.

بروتينات الغشاء المستطرفة
Peripheral Membrane Proteins

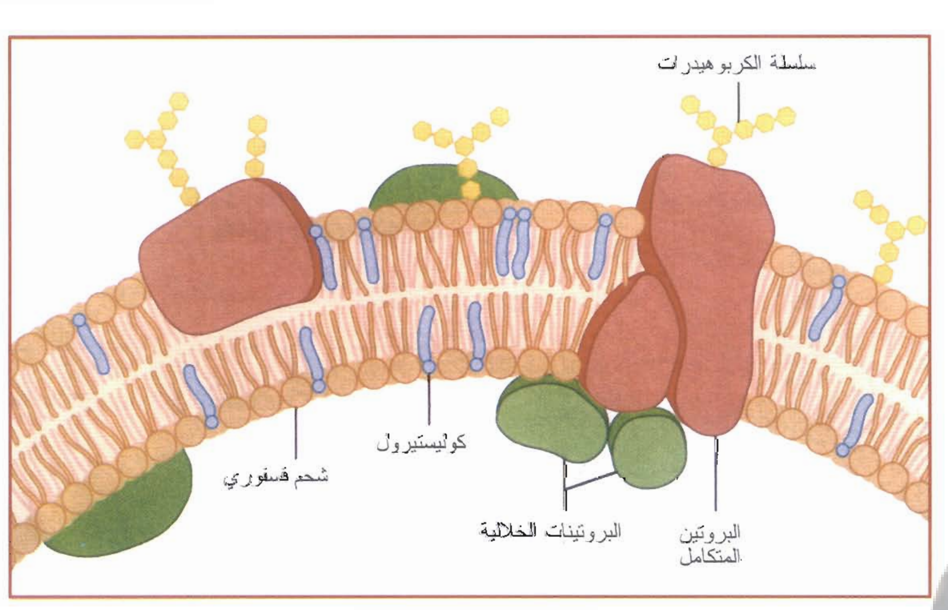
ترتبط بروتينات الغشاء المستطرفة بشكل مقلقل loosely مع سطح أي من جانبي الغشاء، وتتآثر مع الغشاء عن طريق روابط هيدروجينية أو جسور ملحية مع البروتينات أو الشحميات الغشائية ويمكن إزالتها دون تمزيق البنية الغشائية.

توجد الكربوهيدرات الغشائية فقط كمرتكزات تساهمية خارج خلوية على الشحميات والبروتينات (البروتينات السكرية أو الشحميات السكرية). تتفاوت بنى الكربوهيدرات بشكل كبير ويمكن أن تكون ذات قدرة مستضدية عالية antigenic، وبذلك تشارك بالتعرف المناعي للخلايا.

بنية الغشاء Membrane Structure

تحقق الأغشية نفوذيتها الانتقائية عن طريق فصل الحيزين المائيين الداخلي والخارجي بالشحميات الفسفورية ثنائية الطبقة bilayer. تتشكل ثنائية الطبقة من أحادي الطبقة monolayer أو من وريقة leaflet تتركب من الشحميات الفسفورية مع توجه رؤوسها الفسفاتية المسترطبة hydrophilic باتجاه المحاليل المائية وتوجه ذيول الحموض الدهنية الكارهة للماء hydrophobic إلى مركز ثنائي الطبقة (الشكل 1.5). تشكل ثنائيات الطبقة بنى تشبه الملاءة تقيس ثخانة بين 60 و100 أنغستروم وتتماسك بعضها مع بعض بشكل كامل بقوى لا تساهمية.

بالرغم من أن البنية ثنائية الطبقة تناظرية وذلك بالنظر إلى توجه الشحميات متقابلة الزمر amphipathic (الحاوية على الناحيتين المسترطبة والكارهة للماء)، التركيب لا تناظري. على سبيل المثال الغشاء البلازمي لخلية الدم الحمراء يتركب من الشحميات الفسفورية التالية:



الشكل 1.5: تركيب الغشاء.

- *الطبقة الخارجية للغشاء:* تتكون في غالبيتها من سفنغوميالين وفسفاتيديل كولين.
- *الطبقة الداخلية للغشاء:* تتكون في غالبيتها من فسفاتيديل سيرين وفسفاتيديل إيتانول أمين.

يتوزع الكوليستيرول بشكل منتظم، مع تركيب دقيق يحدد بواسطة وظيفة الغشاء.

تتوزع بروتينات الغشاء لا تناظرياً لتقدم توضُّع للفعالية الإنزيمية، وتنبيغ الطاقة عن طريق مضخات الأيونات، والنقل الميسر، والمستقبلات للإشارات خارج الخلوية. تحتوي البروتينات الخلالية غالباً على مثبت anchor شحمي الذي يمتد إلى الغشاء.

يحافظ على تركيب الغشاء واللا تناظر عن طريق إضافة بنية غشائية جديدة إلى بنية الغشاء الموجودة سابقاً. ويتم التجمع الذاتي self-assembly بلصق ذاتي للأجزاء المخربة إلى الطبقة. ويسمح التجمع الذاتي بلصق ذاتي للأجزاء المخربة إلى طبقة الشحميات الفوفسفورية.

خصائص الأغشية السائلة
Fluid Properties of Membranes

يخلق تجمع البروتينات والشحميات داخل الأغشية بنية فسيفساء سائلة fluid mosaic، سميت كذلك للخصائص السائلة لمقوماتها. يخضع كل من البروتينات والشحميات لانتشار جانبي ثنائي البعد في الغشاء. أما الانتشار المستعرض transverse diffusion فهو عملية غير مرغوب فيها من وجهة نظر طاقية، لا ينقلب بشكل مفاجئ أيٌّ من البروتينات أو الشحميات من جانب إلى الآخر، إلا عندما تحفز العملية بفعل إنزيمات تدعى بالـ flippases.

تتأثر السيولة بعدة عوامل:

- تتأثر الحموض الدهنية طويلة السلسلة بقوة وتنقص من السيولة (fludity).
- تزيد الروابط المضاعفة السيولة، وبشكل أكبر مع التهايؤ المقرون Cis -configuration من المفروق.
- يمنع الكوليستيرول حركة سلاسل الحموض الدهنية وينقص سيولتها.
- تزداد السيولة مع ارتفاع درجة الحرارة.

نقاط رئيسية عن بنية وتركيب الغشاء

- تقدم الأغشية وظائف هامة عديدة: تحاوز الجمل الإنزيمية، تعرف المستقبل على الإشارات الهرمونية، توليد إشارات كيميائية وكهربائية، نقل الجزيئات الانتقائي، تعرف خلية إلى خلية والالتصاق.
- تحوي الأغشية الشحم والبروتين والكربوهيدرات مرتبة في وريقة ثنائية الطبقة من الفسيفساء السائل.
- تشمل بروتينات الغشاء الفسفوليبيد والسفنغوليبيد والكوليستيرول.
- تشكل البروتينات الغشائية ما بين 20% و80% لغشاء معين، لكن بشكل نموذجي تشكل 40% إلى 50%.
- بروتينات الغشاء المتكاملة كارهة للماء ولا يمكن عزلها دون تخريب الغشاء، أما البروتينات الغشائية المستطرفة فتتشارك فقط مع السطح ويمكن أن تزال بسهولة.
- توجد الكربوهيدرات الغشائية على السطح الخارجي مرتكزة على البروتينات والشحميات وتساعد في تحديد التعرف المناعي للخلايا.
- تتوزع البروتينات والشحميات الغشائية بشكل لا تناظري وتخضع لانتشار جانبي فقط.

النقل الغشائي
MEMBRANE TRANSPORT

تحصر blocks الخاصة الكارهة للماء للأغشية بشكل فعال حركة الجزيئات المسترطبة عبر الغشاء. وبشكل أبعد من ذلك تحدد سلامة بنية الغشاء الانتشار عبر ثنائية الطبقة الشحمية. وبالتالي يتم التحكم بحركة الجزيئات عبر الغشاء بعدة أشكال من النقل: الانتشار البسيط، الانتشار الميسر faciliated diffusion، والنقل الفعال.

الانتشار البسيط Simple Diffusion

يعبر كل من الماء والغازات O_2 وCO_2 وNO والجزيئات الأليفة للشحم (الحموض الدهنية الصغيرة، الستيرويدات steroids، اليوريا urea، الإيتانول) الأغشية عن طريق الانتشار البسيط. يحدث الانتشار البسيط دائماً باتجاه مدروج gradient التركيز الأدنى ويمكن أن يكون بأي من الاتجاهين اعتماداً على اتجاه المدروج. مدروج التركيز المنحدر steep ينتج انتشاراً أسرع من المدروج المسطح shallow، والجزيئات الأصغر تنتشر أسرع من الجزيئات الكبيرة. الانتشار البسيط.

غير قابل للإشباع، أي يتزايد معدل الانتشار خطياً linearly مع زيادة مدروج تركيز الركيزة عبر الغشاء.

الانتشار الميسر Facilitated Diffusion

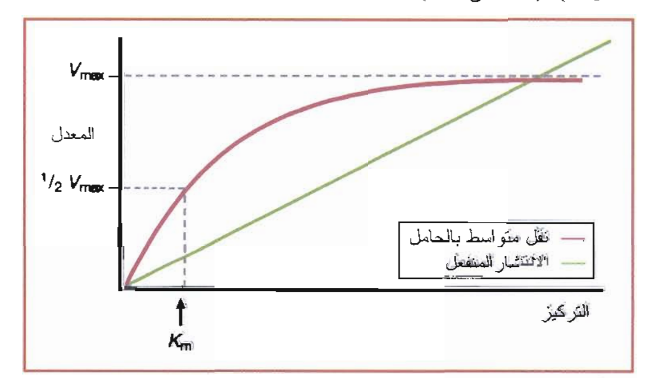
كما استُبعدت الجزيئات من الانتشار البسيط بسبب الحجم أو الشحنة، وجدت آليات الانتشار الميسر، وهي بروتينات حاملة متخصصة في الغشاء تنتشر عبر الغشاء مع ركيزها أو تمتد عبر الغشاء مشكلة قناة.

التشابه مع الانتشار البسيط:

- يحدث الانتشار باتجاه المدروج الأدنى.
- يتم الإمداد بالطاقة عن طريق المدروج لا عن طريق الطاقة الخلوية.

الاختلافات عن الانتشار البسيط:

- الانتشار الميسر أسرع من الانتشار البسيط.
- للناقل نوعية للمادة المنقولة.
- يُظهر الانتشار الميسر display حرائك الاشباع (القطع الزائد) (الشكل 2.5).



الشكل 2.5: مقارنة النقل المتواسط بالحامل مع الانتشار المنفعل. يمكن أن يصل النقل المتواسط بالحامل إلى حركيات الإشباع.

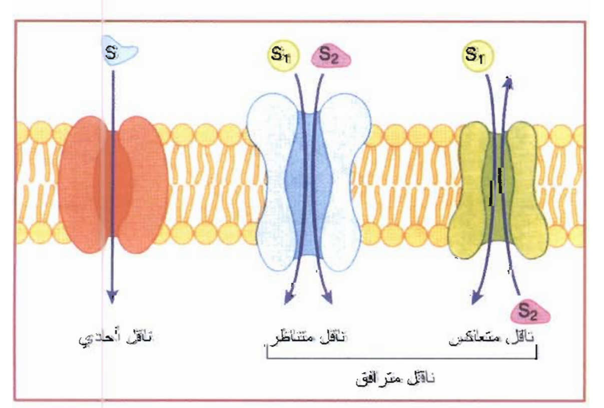
تدعى البروتينات بمختلف أنواعها والترانسلوكازات translocases، والنواقل porters والبيرميازات permeases ويتوضح تشابهها مع الأنزيمات بـــ:

- نوعية بنيوية للجزيئات المنقولة.
- ثابتة التفكك dissociation للجزيء المنقول T_m مضاهئة لـــ K_m الإنزيمات.
- التثبيط بعوامل تحصر نقل جزيئات نوعية.
- تظهر حركيات إشباع V_{max}.

للانتشار الميسر ثلاثُ طرازات modes أساسية: القنوات الأيونية ionic channels، النواقل الأحادية uniporters النواقل المترافقة cotransporters.

القنوات الأيونية هي قنوات مبطنة بالبروتينات، عندما تفتح تسمح انتقائياً للأيونات بالتدفق بسرعة عالية. وتتشكل القناة الأيونية بميادين domains متعددة عابرة للغشاء transmembrane لبروتين قناة أيونية نوعية. يشار إلى بعض القنوات المبوبة gated، لأنها تفتح فقط بشكل عابر استجابة إلى إشارات نوعية. إن إشارة قناة بوابة اللجين هي ارتباط لجين ligand نوعي إلى مستقبل، وعادة تستجيب القنوات المبوبة بالفولط إلى التغيرات في جهد potential الغشاء.

النواقل الأحادية uniporter (الشكل 3.5) تسهل انتشار مادة واحدة مثل الغلوكوز أو حمض أميني نوعي. إن عائلة GLUT لناقلات الغلوكوز هي من النواقل غير المعتمدة على الصوديوم، وهي تنقل الغلوكوز بشكل منفعل (و/أو الغالاكتوز والفركتوز) إلى معظم الخلايا. تسمح هيئات بديلة للنواقل بالارتباط على السطح الخارجي (تركيز غلوكوز عالٍ) والتحرير على السطح الداخلي (تركيز غلوكوز منخفض). كذلك اكتشاف الأكوابورينات aquaporines بيّن أن الماء يمكن أيضاً أن يدخل عن طريق الانتشار الميسر.

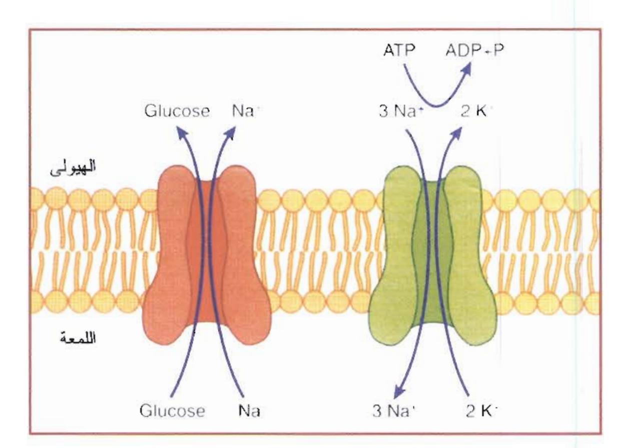


الشكل 3.5: ناقل أحادي مع ناقل مترافق.

النواقل المترافقة cotrasporters تنقل أكثر من جزيء واحد بشكل متواقت (انظر الشكل 3.5). النواقل المتناظرة symporters تحمل جزيئين مختلفين بالاتجاه نفسه وبالوقت

نفسه، أما النواقل المتعاكسة antiporters فتحمل جزيئين مختلفين باتجاهين متعاكسين بالوقت نفسه.

يوجد مثال عن النواقل المتناظرة في الكلية والأمعاء، حيث يجب أن ينقل الغلوكوز من اللمعة إلى الخلية عكس مدروج التركيز، حيث يعتمد الناقل المتناظر للغلوكوز (المعتمد على الصوديوم) على المدروج المتولد بفعل النقل الفعال للصوديوم خارج الخلية (الشكل 4.5)، فينقل الصوديوم باتجاه التركيز الأدنـــى مقترناً مع نقل الغلوكوز للتركيز الأعلى.



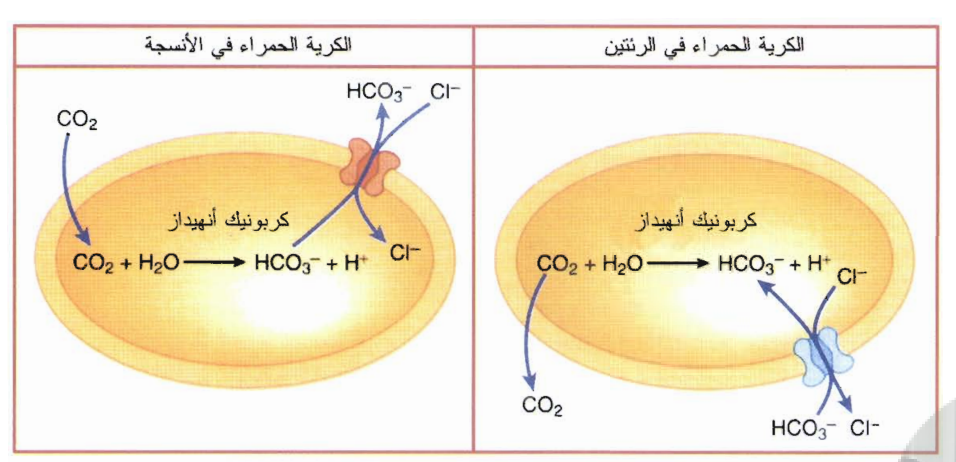
الشكل 4.5: ناقل الغلوكوز المعتمد على الصوديوم. تحافظ مضخة Na^+/K^+ ATPase على مدروج Na^+ للنقل المترافق contransport مع الغلوكوز.

مثال عن النقل المتعاكس هو ناقل الكلوريد – بيكربونات في أغشية الكريات الحمراء. يجب أن تخضع البيكربونات للنقل المعاوض مع ثانـــي أكسيد الكربون (على سبيل المثال CO_2 إلى الداخل وHCO_3^- إلى الخارج). يتم التواسط من قبل مبادل الكلوريد – البيكربونات (الشكل 5.5). يترافق نقل البيكربونات مع نقل Cl^- في الاتجاه المعاكس (النقل متعاكس antiport) من أجل المحافظة على التعادل الكهربائي. كما هو الحال مع النقل العكوس في حالات أخرى تعمل ناقلات الكلوريد – البيكربونات في أي اتجاه ويحدد مدروج التركيز اتجاه النقل (الرئتان أو الأنسجة).

النقل الفعال Active Transport

يمكن أن تقرن coupled البروتينات الحاملة التـــي تنقل الجزيئات عكس المدروج مباشرة مع حلمهة hydrolysis ATP على سبيل المثال تزود حلمهة ATP الطاقة لدفع عملية النقل باتجاه التركيز الأعلى. تدعى هذه العملية بالنقل الفعال وهي وحيدة الاتجاه. وكما هو الحال في الانتشار الميسر فهي نوعية للجزيئات المنقولة، وهي تبدي حركيات الإشباع، ويمكن أن تثبط بشكل نوعي. بما أنها مقترنة بشدة إلى حلمهة الـــ ATP، فلا تحدث حلمهة الـــ ATP دون نقل.

إن ATPase صوديوم/بوتاسيوم النقل المتعاكس هو مثال عن النقل الفعال. تتوضع Na^+/K^+ ATPase مضخة النقل الفعال في الغشاء البلازمي لكل خلية. وهي تحافظ على التركيز المنخفض لـــ Na^+ داخل الخلوي والتركيز العالي K^+ داخل الخلوي. يضخ هذا النقل المتعاكس $3Na^+$ خارجاً و$2K^+$ داخلاً لكل ATP محلمه (انظر الشكل 5.5).



الشكل 5.5: ناقل الكلوريد البيكربونات. يتم تبادل البيكربونات مع الكلوريد لسحب CO_2 من الأنسجة إلى خلية الكرية الحمراء. العكس في الرئتين يسمح بطرح CO_2.

نقاط رئيسية عن النقل الغشائي

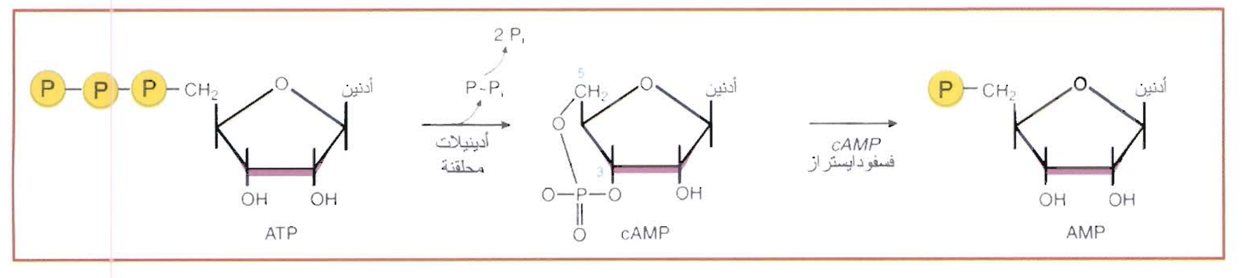
- تنتشر الجزيئات الأليفة للشحم، بما فيها الجزيئات الصغيرة غير المشحونة كالماء والأكسجين عبر الأغشية عن طريق الانتشار البسيط وفق مدروج التركيز الأدنى.
- تيسر البروتينات الحاملة النوعية انتشار العديد من الجزيئات، وهي نوعية للجزيئة المنقولة وتتحرك وفقاً لمدروج التركيز الأدنى.
- قد يشمل الانتشار الميسر أكثر من جزيء في الاتجاه الواحد (النقل الأحادي)، بذلك يتم تبادل جزيئتين (النقل المتعاكس) أو تنقلان سوية (النقل المتناظر).
- يتحقق النقل الفعال عكس المدروج عن طريق اقتران النقل مع حلمهة ATP.

التنبيغ الإشاري داخل الخلوي
INRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION

الهرمونات هي إشارات بيولوجية تؤثر على الاستقلاب الخلوي عن طريق قدح triggering متوالية من الاستجابات الخلوية المتناسقة. تحويل الإشارة من جزيء الهرمون إلى التغير النهائي في فعالية الإنزيمات الهدف ينفذ transmitted (ينبغ transduced) عن طريق شلال تنبيغ إشاري. بما أن كل خطوة تفاعل في الشلال تنتج حفازاً كمنتج لها، فإن كل خطوة في الشلال تخدم في تضخيم الإشارة، التـــي يمكن أن تكون أليفة للشحم أو مسترطبة (الجدول 1.5).

الجدول 1.5: الإشارات الهرمونية

الصفة	Hydrophilic	Lipophilic
المرسال داخل خلوي	cAMP – cGMP، الفسفوإينوزيتيد والغليسيرول ثنائي الأسيل، Ca^{++}	معقد هرمون – مستقبل
فترة الفعل	دقائق	ساعات إلى أيام
موضع المستقبل	الغشاء البلازمي	داخل خلوي
نمط الهرمون	هرمونات عديدة الببتيد، عوامل نمو، سيتوكينات	الستيرويدات، الريتينويدات، كالسيتريول وتيروكسين



الشكل 6.5: تخليق وتدرك cAMP.

مستقبلات الغشاء البلازمي
Plasma Membrane Receptors

مستقبلات الغشاء البلازمي هي بروتينات عابرة للغشاء تولد استجابة داخل خلوية بعد ارتباطها مع الهرمونات أو السيتوكينات cytokines أو إشارات أخرى على السطح الـــخارجي للخلية. وهي تتشارك مع الإنزيمات بعدة خصائص:

- يحرض ارتباط الهرمون تغير هيئة بروتين المستقبل (مثل التنظيم التفارعي).
- يظهر ارتباط الهرمون العكوسية (كما في معقد انزيم ركيزة).
- يظهر ارتباط الهرمون التشبط (بواسطة الضادة antagonist وحركيات التنافسية أو اللاتنافسية).

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الستيرويدات المقوية للقلب Cardiotonic Steroids

يؤثر كل من الديجوكسين digoxin والديجوتوكسين digitoxin (الستيرويدات المقوية للقلب) على قلوصية القلب contractility عن طريق تثبيط Na^+/K^+ ATPase. وهذا بدوره يثبط ناقل الكلسيوم — الصوديوم، مسبباً زيادة الكلسيوم داخل الخلوي، حيث يزيد الكلسيوم داخل الخلوي قلوصية العضلة القلبية، محدثاً تأثير مقوي قلبياً.

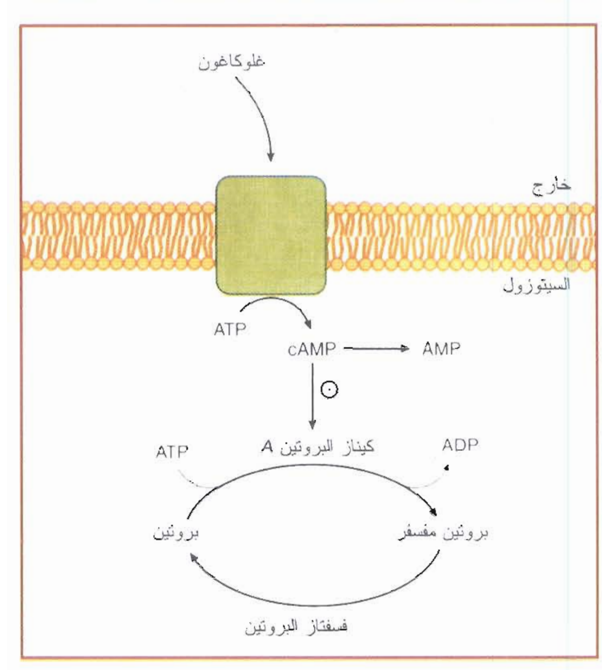
الاستجابة لهرمون معين يمكن أن تكون إيجابية أو سلبية تبعاً لنوع من المستقبلات الموجودة. تترابط ثوابت تفكك الهرمون — مستقبل مع التراكيز الفيزيولوجية للهرمونات. إنّ

جزءاً بسيطاً من المستقبلات يكفي لإعطاء استجابة فعالة للتزويد باستجابة فعالة.

الباثولوجيا PATHOLOGY

التليف الكيسي Cystic Fibrosis

ينجم التليف الكيسي عن مضخة كلوريد ATPase Chloride ATPase pump معيبة defective في الخلايا الظهارية للرئتين والأمعاء والجلد والبنكرياس. يقود هذا إلى تراكيز عالية من Na^+ وCl^- في العرق وإنتاج مخاط عالي اللزوجة mucus يسد القنوات البنكرياسية والصفراوية والطرق الهوائية في الرئتين.



الشكل 7.5: تفعيل كيناز البروتين A بواسطة cAMP.

جملة AMP الحلقي – الإيبينيفرين والغلوكاغون

Cyclic Amp System-Epinephrine and Glucagon

عندما يرتبط كل من الإيبنفرين والغلوكاغون إلى مستقبلاتهما، فإنهما يرسلان موجة فسفتة عن طريق الخلية التي تقود إلى تعديلات متناسقة في الاستقلاب. والإشارة الأولية التي تتولد في هذا السبيل هي جزيئة المرسال الثاني، الـ AMP الحلقي (cAMP). ويخلق cAMP بفعل محلقة الأدينيلات المرتبطة بالغشاء عندما يرتبط الهرمون بالمستقبل (الشكل 6.5). يحدد تركيز cAMP عن طريق التوازن بين محلقة الأدينيلات وفعالية cAMP الفسفودايستراز cAMP phosphodiesterase التي تدرك cAMP إلى AMP. وإن ارتفاع تركيز cAMP بدوره يحول تفارغياً مقداراً أكبر من كيناز البروتين A إلى شكله الفعال (الشكل 7.5). وينظم كيناز البروتين A ضرباً من البروتينات والإنزيمات الهدف عن طريق الفسفتة مع الـ ATP.

التنبيغ الإشاري المتواسط بالبروتين G

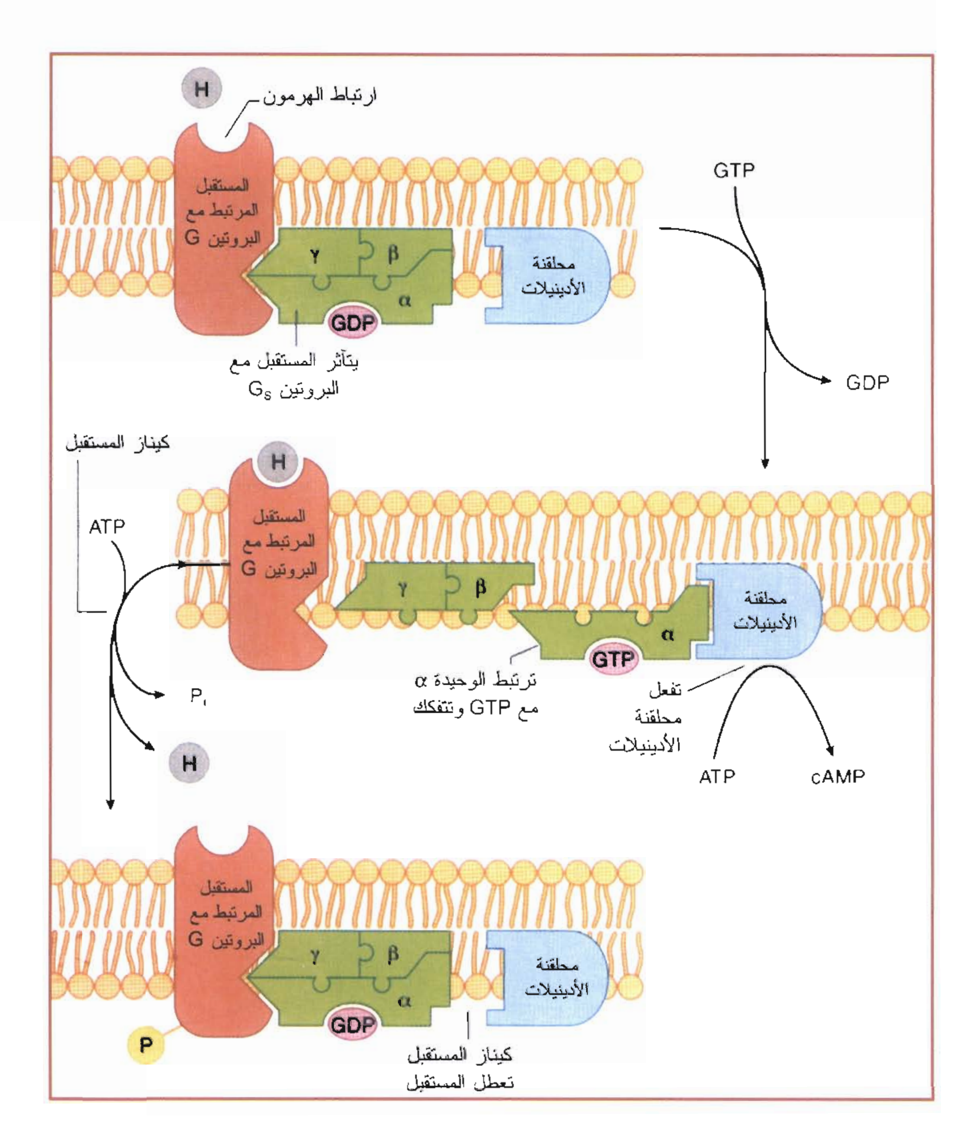
G-Protein-Mediated Signal Transduction

لا تؤثر مستقبلات الإبينفرين والغلوكاغون على محلقة الأدينيلات مباشرة. وعوضاً عن ذلك فإنها تفعل معقد البروتين G الذي يتآثر مع محلقة الأدينيلات Adenylate cyclase. يحوي البروتين المقترن بالمستقبلات مواقع ميادين حلزونية –α (موتيف 7 حلزات) تمتد عبر الغشاء. ويحتوي الميدان خارج الخلوي على موقع ارتباط الهرمون، والميدان داخل الخلوي يتآثر مع البروتينات G. ويفعّل مستقبل الهرمون إما البروتينات G المنبهة أو المثبطة (الجدول 2.5). وتتبع عملية تفعيل محلقة الأدينيلات (الشكل 8.5):

1. يسبب الهرمون المرتبط تعديلاً في الميدان الداخلي سامحاً بالتآثر مع البروتين Gs ثلاثي الموحود المغاير.
2. تحرر الوحيدة α من البروتين Gs الـ GDP المرتبط وتربط الـ GTP.
3. يتفكك معقد الوحيدة α–GTP من المثنوي β-γ ويتآثر مع سيكلاز الأدينيلات.
4. يسبب ارتباط جزيء هرمون واحد تشكيل العديد من الوحيدات α الفعالة، وهذا يضخم الإشارة الهرمونية.
5. تعطل الوحيدة α فعاليتها بنفسها خلال دقائق عن طريق حلمهة الـ GTP إلى GDP (فعالية الـ GTPase)، ويبقى الـ GDP مرتبطاً.
6. يعود معقد الوحيدة α–GDP ويرتبط مع المثنوي β-γ ليشكل معقداً غير فعال. (لاحظ: تعطي حلمهة الـ GTP التلقائية البروتينات G آلية تعطيل فعالية تلقائية).

الجدول 2.5: وظيفة البروتينات G

البروتينات G	الوظيفة
G_s	تنبه محلقة الأدينيلات (سبيل cAMP)
G_i	تثبط محلقة الأدينيلات
G_q	تنبه الفسفوليباز C (سبيل الفسفواينوزيتيد)
الترانسدوسين	تنبه الفسفودايستراز cGMP



الشكل 8.5: تنشيط بروتين Gs بواسطة مستقبل الإبينفرين. إن تفكك بروتين Gs يسمح بارتباط GTP وبالتالي تنشيط GTPase. يعود ويرتبط -GDP Gs المعطل مع البروتين G ويرتبط إلى المستقبل لارتباط الهرمون التالي. فسفرة الميدان الهيولي لمعقد مستقبل-هرمون تزيل تحسس الاستجابة للمستويات الآتية من الإبينفرين

نقاط رئيسية عن التنبيغ الإشاري داخل الخلوي

- تملك مستقبلات الغشاء البلازمي ميدان تعرف على الهرمون، وميدانين أو أكثر عابرين للغشاء، وميداناً داخل الخلية وهو الذي يولد الإشارة داخل الخلوية.
- يتولد الـ AMP الحلقي بفعل محلقنة الأدينيلات وينبه الفسفتة عبر الخلية عن طريق التفعيل التفارغي لكيناز للبروتين A.
- تعمل مستقبلات الإبينفرين والغلوكاغون عن طريق تفعيل تفكُك وحيدات Gs من البروتين G الأم، عندها تنبه الوحيدة محلقنة الأدينيلات.
- تملك البروتينات G آلية تلقائية لتعطيل الـ GTPase، بما أنها فعالة فقط عندما يكون الـ GTP مرتبطاً.
- إن تعطيل معقد مستقبل – هرمون الإبينفرين عن طريق الفسفتة يزيل تحسس المستقبل.

إزالة التحسس للإبينفرين

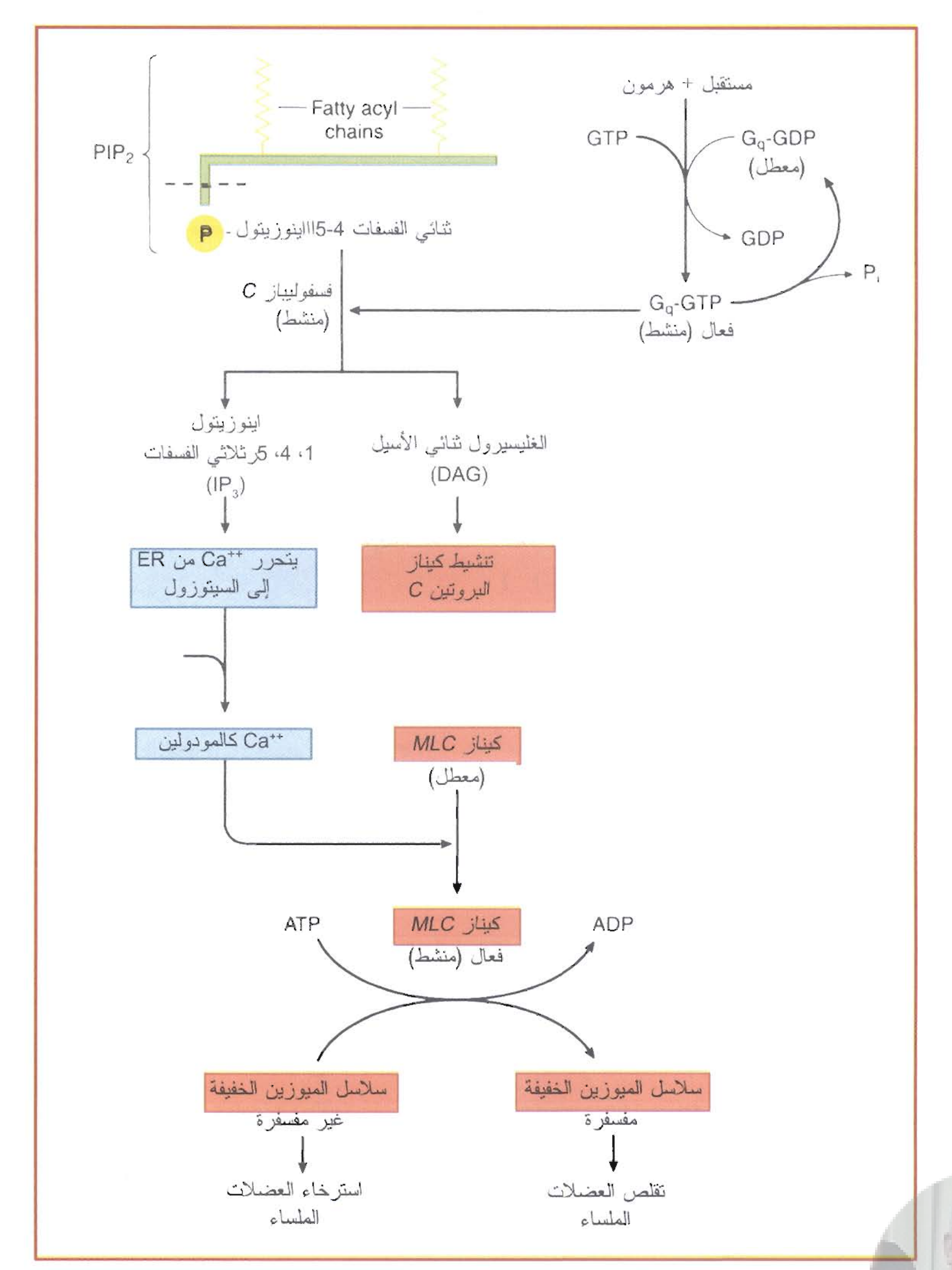
Desensitization to Epinephrine

يخضع مستقبل الإبينفرين (مستقبل أدرينيرجي) للتكيف accommodation (تنخفض الاستجابة الفيزيولوجية عند التنبيه المتكرر) ليحافظ على تراكيز أبينفرين مديدة sustained وثابتة. فعندما تتفكك الوحيدات Gs من المستقبل، يفسفت كيناز المستقبل الأدرينيرجي β الميدان الهيولي من المستقبل (نظر الشكل 8.5). لا يتأثر الميدان المفسفر مع البروتين Gs حتى مع بقاء الإبينفرين مرتبطاً مع المستقبل. وبما أن الكيناز تفسفر فقط معقد هرمون – مستقبل وليس المستقبل الحر، لذا يجب أن يزيد تركيز الإبينفرين لتوليد معقد هرمون – مستقبل فعال

جديد. وعند بقاء مستويات الإبينفرين ثابتة، لن يكون هناك أي مستقبل فعال متوافر حتـــى وإن ارتبط بالإبينفرين. بهذه الطريقة سوف تتناقص حساسية الخلية للإبينفرين مع التنبيه الثابت constant منتجاً حالة حرون refractory.

شلال الفسفوإينوزيتيد
Phosphoinositide Cascade

بعض الهرمونات مثل الأنجيوتنسين II angiotensin II والإبينفرين (مستقبلات α1) الفازوبريسين vasopressin والأوكسيتوسين oxytocin تنبه فعل الفسفوليباز C phospholipase C في الغشاء البلازمي. تحلمه الفسفوليباز C الفسفاتيديل إينوزيتول 5,4 ثنائي الفسفات phosphate-dylinositol 4,5 – bisphoosphate (PIP2) لينتج جزأين مرسال: الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات والغليسيرول ثنائي الأسيل (الشكل 9.5).



الشكل 9.5: تنشيط الفسفوليباز C وشلال الفسفوانيوزيتيد. ER: الشبكة الهيولية الباطنية، MLC: سلسلة الميوزين الخفيفة

الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات
Inositol 1,4,5- triphosphate

يسبب الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات (IP3) تحرير سريع لأيونات الكلسيوم من الشبكة البطانية الداخلية عن طريق فتح قنوات Ca^{++}. يرتبط بعدها Ca^{++} السيتوزولي إلى البروتين المنظم، الكالمودولين calmodulin. فيفعّل معقد الكلمودولين Ca^{++} كينازات البروتين المعتمدة على الكلمودولين- Ca^{++}. ويفعّل أيضاً معقد الكلمودولين- Ca^{++} مضخة ATPase- Ca^{++}، التي ترمم restore مباشرة تركيز الـ Ca^{++} داخل الخلوي المنخفض. إن الكلسيوم هو مفعل إنزيمي فعول potent، وإتاحته إلى السيتوبلازما تنظم بشكل محكم. والاستجابة عادة سريعة وعابرة موازية لمعدل تقلص العضلة. عادة يكون تركيز الكلسيوم $[Ca^{++}]$ الحر في العصارة الخلوية حوالي 100 نانومول، في حين $[Ca^{++}]$ خارج الخلوي أعلى بـ 10,000 ضعف.

يفعّل تقلص العضلة الملساء بالـ Ca^{++} عن طريق آلية إشارية (انظر الشكل 9.5). يفعّل أيضاً الـ Ca^{++} غير المتمعقد كيناز البروتين C، الذي يلعب دوراً في تفعيل الصفيحات platelets وفعل البروستاغلاندين.

الغليسيرول ثنائي الأسيل Diacylglycerol (DAG)

يزيد الغليسيرول ثنائي الأسيل (DAG) فعالية كيناز البروتين C عن طريق زيادة ألفتها للـ Ca^{++}. وتنظم كيناز البروتين C البروتينات الهدف عن طريق فسفتة السيرين والتريونين. لاحظ بأن كل من IP_3 وDAG يفعل كيناز البروتين C لكن بأليات مختلفة.

تفعل الهرمونات ذات العلاقة بالفسفوإينوزيتيد البروتين Gq عن طريق السماح له بالارتباط بالـ GTP. فيفعل عندها معقد GTP-Gq الفعّال الفسفوليباز C حتى يتم إنقاص تراكيزها. وكما هو الحال مع البروتينات G الأخرى يعطل البروتين Gq نفسه تلقائياً عن طريق حلمهة الـ GTP المرتبط، ومع انخفاض تراكيز الهرمون ينخفض تجديد معقد Gq-GTP الفعال. وتدرك الفسفاتاز الـ IP3 إلى الإينوزيتول ويتدرك الـ DAG إلى الحمض الفسفاتيدي.

مستقبلات كيناز التيروزين
Tyrosine Kinase Receptors

تتواصل إشارات الأنسولين وعوامل نمو أخرى عديدة عبر مستقبلات كينازالتيروزين. على عكس مستقبلات البروتين G فإن مستقبلات كينازالتيروزين تعبر الغشاء البلاسمي بحلز α وحيد. ويملك الميدان داخل الخلوي نمطين من فعالية التحفيزية لكيناز التيروزين:

1. تفسفر المستقبلات نفسها (فسفتة ذاتية).
2. تفسفر ثمالات التيروزين على البروتينات الهدف والتي يمكن بدورها أن تصبح نفسها إشارات.

مستقبل الأنسولين Insulin Receptors (IRS)

مستقبل الأنسولين هو رباعي قسيمات tetramer يتم تثبيتها بروابط ثنائية السلفيد داخلية. عند ارتباط الأنسولين إلى الميدان الخارجي يفسفر ميدان كيناز التيروزين الداخلي ثمالات التيروزين على ركيزة 1 لمستقبل الأنسولين (IRS-1) لتنبغ إشارة الأنسولين transduce عن طريق سبيلين (الشكل 10.5):

1. IRS-1 تحول الفسفاتيديل إينوزيتول في الغشاء البلازمي إلى PIP_2. تفعّل عندها كيناز البروتين B عن طريق الارتباط مع PIP_2. يستخدم هذا الطريق لتأثيرات الأنسولين قصيرة المدى مثل زيادة قبط الغلوكوز وتنبيه فعالية مخلقة الغليكوجين.
2. تحول IRS-1 الـ ras المعطل (نمط آخر من البروتين G) إلى الشكل المرتبط بـ GTP الفعال. Ras-GTP يفعّل كيناز الـ MAP (البروتين المفعل للميتوجين mitogen-activated protein)، الذي يهاجر عندها إلى النواة لينظم التعبير الجيني gene expression. يستخدم هذا السبيل لتأثيرات الأنسولين طويلة الأمد مثل ازدياد تراكيز الغلوكوكيناز.

يتم إيقاف إشارة الأنسولين عن طريق التقام endocytosis معقد أنسولين – مستقبل في الجسيمات الداخلية endosomes المتشكلة من الوهدات pits المغطاة coated بالكلاثرين

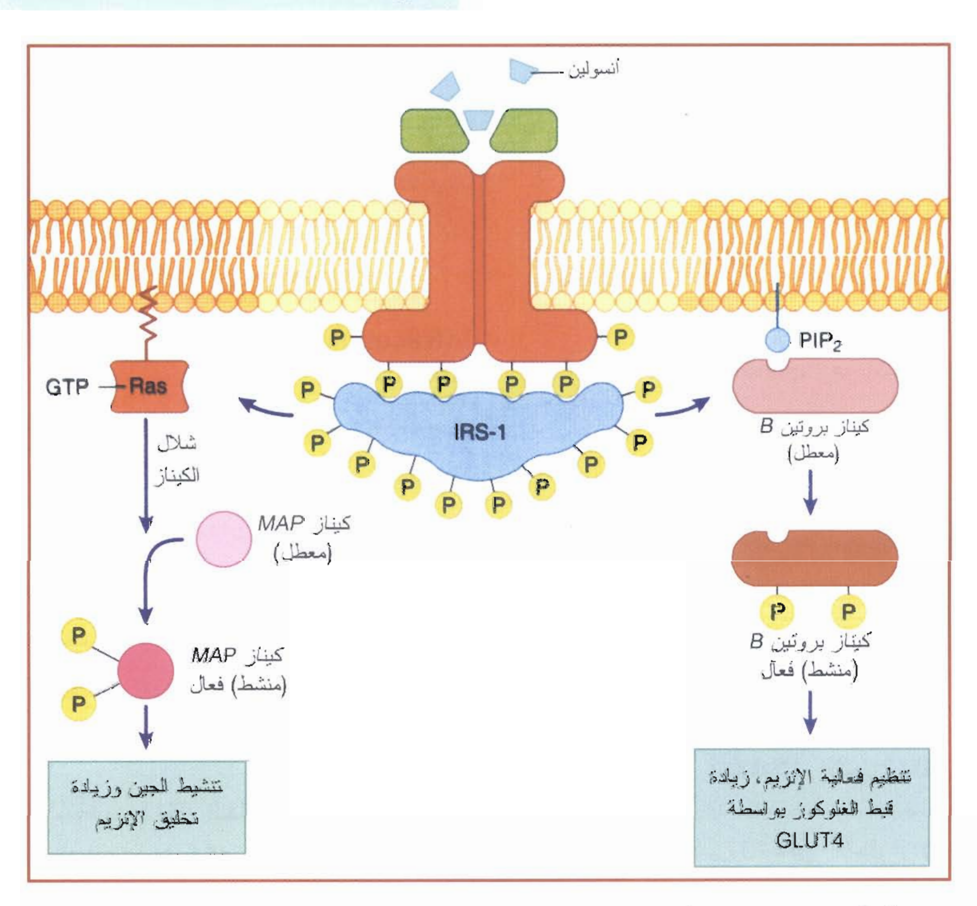
clathrin على الغشاء البلازمي. (الكلاثرين هو بروتين غشائي مصمم ليشكل شبيكة lattices حول الحويصلات الغشائية membranous vesicles) يهضم الأنسولين تاركاً الكلاثرين والمستقبل سليمين، بعدها تُعاد الدورة recycle إلى الغشاء البلازمي.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

Oxytocin and Vasopressin الأوكسيتوسين والفازوبريسين

يعمل كل من الأوكسيتوسين والفازوبريسين عبر سبيل الفسفواينوزيتيد. ينبه الأوكسيتوسين تقلص العضلة الملساء في الرحم uterus وفي قنوات الثدي الناقلة للبن lactiferous ducts.

يزيد الفاسوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار antidiuretic hormone) نفوذية أغشية قناة الخلية الجامعة الكلوية للماء، ما يسمح بإعادة امتصاص reabsorption أكبر.



الشكل 10.5: مستقبل الأنسولين مع السبيل المعتمد على ras وعلى السبيل غير المعتمد على ras.

مستقبلات كيناز التيروزين الأخرى

Other Tyrosine Receptors

تتكدس مستقبلات التيروزين كيناز الموحودية، مثل مستقبل عامل النمو البشروي Epidermal growth factor وعامل النمو المشتق من الصفيحات platelet- derived growth factor عند ارتباط الهرمون. كذلك تفسفر مستقبلاتها ثمالات التيروزين وتخضع للفسفتة الذاتية. وبشكل مشابه للأنسولين فإنها تفعل سبيل كيناز الـ MAP لتنظيم الجينات المكتنفة involved في انقسام الخلية.

أكسيد النتريك والـ GMP الحلقي

Nitric Oxide and Cyclic GMP

يفعّل أكسيد النتريك محلقة الغوانيلات السيتوزولية، التي تزيد تركيز cGMP الداخلي في الخلايا البطانية الوعائية. يرخي الـ GMP الحلقي العضلة الملساء ويؤدي إلى توسع الأوعية. يُخلّق أكسيد النتريك بفعل سنتاز الـ NO من الأرجنين والـ O_2 والمكافئات المختزلة reducing equivalents المقدمة من NADPH. يحدد مدى الحياة القصيرة (10 ثوان) لـ NO فعله بالقرب من مصدر تخليقه. وهو على

أي حال يعبر بسهولة الأغشية ليدخل إلى الخلايا الهدف. وينبه أكسيد النتريك أيضاً الفعالية المبيدة للجراثيم في البالعات macro-phages، ويثبط تكدس الصفيحات aggregation، ويخدم كناقل عصبـــي neurotransmitter في الدماغ.

الباثولوجيا PATHOLOGY

الجينات الورمية Ras Ras Oncogene

Ras هو أحد أفراد البروتين G، وينبه الـ GTP-ras نمو الخلية الطبيعي والتمايز differentiation. تضبط فعالية الـ GTPase فعلها عن طريق تحولها التلقائي إلى الشكل GTP-ras المعطل. تحفظ فعالية GTPase نمو الخلية تحت السيطرة. على أي حال فإن بروتين الجين الورمي ras يملك فعالية GTPase منخفضة جداً وتتبنى بشكل أساسي الشكل الفعال البنيوي. تستجيب الخلية وكأن مستويات عالية من عوامل النمو موجودة، ويؤدي ذلك إلى تكاثر متزايد proliferation.

المستقبلات داخل الخلوية للهرمونات أليفة الشحم
Intracellular Receptors of Lipophilic Hormones

تربط مستقبلات العصارة الخلوية الهرمونات أليفة الشحم مثل الهرمونات الستيرويدية أو حمض الريتنوئيك retinoic acid (انظر الجدول 1.5). تنقل معقدات هرمون - مستقبل الموجودة في العصارة الخلوية إلى النواة، المكان الذي ينظم فيه التعبير الجينـــي. ويكون فعلها أبطأ بكثير من سبل المستقبل الغشائي، حيث يستغرق ساعات إلى أيام للوصول إلى التأثير الكامل.

مظاهر سريرية للتأشير داخل الخلوي
Clinical Aspects of Intracellular Signaling

إضافة الريبوزيل ADP إلى البروتينات G
ADP- Ribosylation of G- Protein

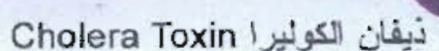
تحفز ذيفانات toxins عديدة من الجراثيم الرباط التساهمي ريبوز- ADP إلى البروتينات G:

- ذيفان الكوليرا Cholera toxin يضيف الريبوز ADP إلى G_s الوحيدة α-subunit وهذا يفعّل الـــ G_s بشكل دائم وبالتالي لا تستطيع حلمهة الـــ GTP. وهذا يؤثر فقط على المخاطية المعوية، وينتج إفرازاً مفرطاً للماء والشوارد أي الإسهال.
- ذيفان الشاهوق pertussis – يضيف الريبوزيل ADP إلى G_i الوحيدة-α. تتعطل الـــ G_i بشكل دائم ولا يمكنها تثبيط محلقنة الأدينيلات، وهذا ما يسبب السعال الديكي whooping cough.
- ذيفان الدفتريا Diphtheriatoxin يضيف الريبوزيل ADP إلى eEf-2. وهذا يحصر block تخليق عديد الببتيد.

خلل أداء الانتصاب Erectile Dysfunction

تكتنف آلية النعوظ erection تحرر الـــ NO في الجسيمات الكهفية cavernosum كنتيجة للتنبيه الجنسي sexual stimulation. يفعّل الـــ NO انزيم محلقنة الغوانيلات، الذي يؤدي إلى زيادة مستويات cGMP مفضياً إلى استرخاء العضلة الملساء في الجسيمات الكهفية مما يسمح بتدفق inflow الدم. الأدوية التـــي توصف لمعالجة خلل الانتصاب تزيد من تأثير الـــ NO عن طريق تثبيط الفسفودايستراز النمط -5 (PDE 5) phosphodiesterase type 5، وهو المسؤول عن تدرك cGMP في الجسيمات الكهفية). يؤدي هذا إلى استرخاء العضلة الملساء وفي تدفق الدم إلى الجسيمات الكهفية.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY



ذيفان الكوليرا Cholera Toxin

تُنتج ذيفانَ الكوليرا ضماتُ الكوليرا *Vibrio cholera*، ذيفان الشاهوق تُنتجه البورديتيلة الشاهوقية *Bordetella pertussis*. وينتج ذيفان الدفتريا الجرائيمُ الوتدية الدفترية *Corynebacterium diphtheriae*.

نقاط رئيسية عن مستقبلات الإشارة داخل الخلوية

- ينتج شلال الفسفواينوزيتيد عند تنبيه الفسفوليباز C بفعل معقد -Gq GTp لينتج الغليسيرول ثنائي الأسيل والإينوزيتول 5,4,1-ثلاثي الفسفات) (IP_3).
- يحرر الـــ IP_3 الـــ Ca^{++} تحريراً سريعاً إلى الخلية، مشكلاً معقد Ca^{++} -كالمودولين الذي يحفز كينازات البروتين. يفعل الغليسيرول ثنائي الأسيل كيناز البروتين C.
- يعمل الأنسولين وهرمونات النمو الأخرى عن طريق مستقبلات كيناز التيروزين التي تخضع إلى فسفتة ذاتية بالإضافة إلى قيامها بفسفرة ثمالات التيروزين على بروتينات الإشارة signal في الهيولى.
- يتولد الـــ NO من الأرجنين وينبه محلقنة الغوانيلات لينتج الـــ GMP الحلقي، فيقود هذا إلى استرخاء العضلة الملساء في الأوعية الدموية وتوسيع الأوعية.
- تربط مستقبلات العصارة الخلوية الهرمونات أليفة الشحم وتنظم التعبير الجيني في النواة.
- تشمل التظاهرات السريرية للتأشير داخل الخلوي غير السوية فعل الذيفانات الجرثومية، عدم تنظيم نمو الخلية، خلل أداء الانتصاب.

تحلل السكر وأكسدة البيروفات

6 Glycolysis and Pyruvate Oxidation

المحتويات

خمسة استباقات لتعلم الاستقلاب
FIVE PERSPECTIVES FOR LEARNING METABOLISM

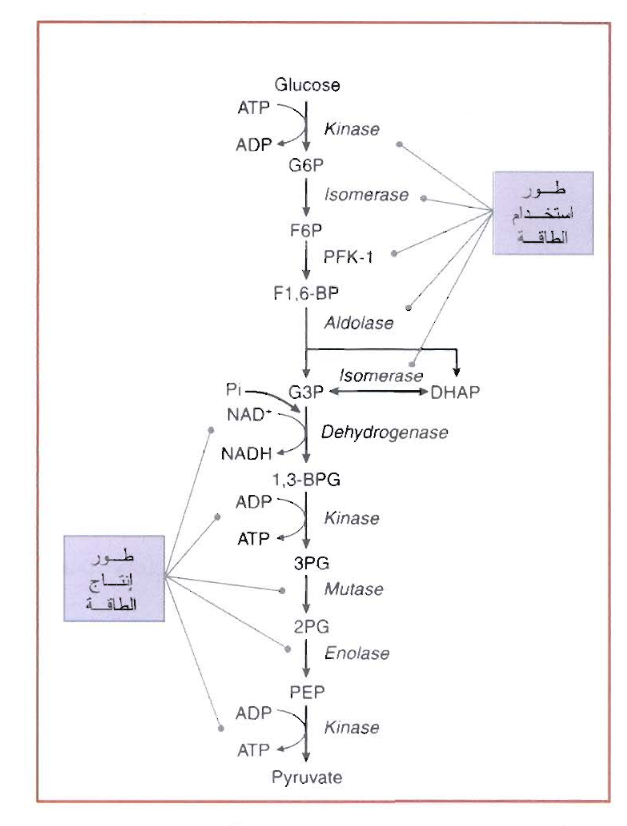
يتكون الاستقلاب المتوسطي intermediary metabolism من سبل استقلابية متآثرة تشمل استخلاص و/أو تخزين الطاقة من جزيئات الوقود fuel molecules. تقدمُ خمسة استباقاتٍ تنظيمٍ متناسقٍ لمراجعة هذه السبل وهي:

1. خطوات تفاعل السبيل: لكل تفاعل خصائص فريدة بما يتعلق بالركيزة والحصيلة product والإنزيمات وتميمات العامل cofactors والمثبطات.
2. التفاعلات التنظيمية: تنظم بعض الخطوات في الاستقلاب عن طريق الهرمونات أوالمستقلبات أو كليهما بالتالي تحصر أو تعجل جريان المستقلبات عبر السبيل.
3. الخصائص الفريدة: لكل سبيل ملامــحة التــي تصف مظاهر فريدة لوظيفتــها وتستعرف مساهمتها العامة في الاستقلاب.
4. الوجيهة interface مع سبل أخرى: العديد من المتوسطات intermediates الاستقلابية هي ركيزات لسبل بديلة مقدمة واسطة لكي يواجه سبيل ما مع آخر.
5. الأمراض ذات العلاقة related diseases: نقصان أو فقدان الفعالية للإنزيمات يؤدي إلى زيادة أو نقصان توافر مستقلبات، مما يقود إلى فقد توازن الاستتباب homeostasis.

خطوات تفاعل السبيل
PATHWAY REACTION STEPS

تحلل السكر - الغلوكوز إلى البيروفات
Glycolysis- Glucose to Pyruvate

يشمل سبيل تحلل السكر سبيلين صغرين: (1) خمسة تفاعلات تتطلب طاقة عن طريق تحويل الغلوكوز إلى التريوز فسفات trios phosphate و(2) خمسة تفاعلات تنتج طاقة عن طريق تحويل التريوز فسفات إلى البيروفات (الشكل 1.6).



الشكل 1.6: تفاعلات سبيل حال السكر. أسماء الإنزيمات الكاملة واختصاراتها مذكورة في النص.

تحويل الغلوكوز إلى الغليسيرألدهيد-3 فسفات
Conversion of Glucose to Glyceraldehyde 3- phosphate

الهكسوكيناز (أو الغلوكوكيناز في الكبد). يفسفر الغلوكوز أولاً بالـ ATP ، محتجزاً trapping الغلوكوز داخل الخلية. هذه الخطوة متعذرة العكس irreversible .

مصاوغة الفسفوغلوكوز Phosphoglucose Isomerase. يحول الغلوكوز-6 فسفات G6P إلى مصاوغه، الفركتوز-6 فسفات fructose 6-phosphate F6P. يحرك هذا الكربونيل أقرب لمنتصف الجزيء، محضراً إياه للانقسام إلى جُزيئي تريوز (3-ذرات كربون).

فسفوفركتوكيناز phosphofructokinase. قبل شطر F6P فإنه يكتسب فسفات أخرى من ATP منتجاً فركتوز6,1 بـــي فسفات. الآن يمكن أن يشطر الجزيء إلى جزأين مفسفرين من التريوز فسفات.

الألدولاز Aldolase. يحول انزيم الألدولاز مركب فركتوز 6,1 بيس فسفات fructose 1,6 bisphosphate (F1,6-BP) إلى مُركبـــي التريوزفسفات التالية: ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات (DHAP) والغليسرألدهيد-3 فسفات (G3P).

مصاوغة التريوز فسفات Triosephosphate isomerase. يعاد DHAP إلى سبيل تحلل السكر عن طريق المصاوغة إلى G3P. يسمح هذا التفاعل بتشكيل جزيئتين من G3P من جزيئة واحدة من F1,6-BP.

تحويل الغليسرألدهيد-3 فسفات إلى البيروفات
Conversion of Glyceraldehyde 3-Phosphate to Pyruvate

نازعة هيدروجين الغليسيرألدهيد-3 فسفات Glyceraldehydes 3- Phosphate Dehydrogenase. الأكسدة والفسفتة المتواقتة للـــ G3P تنتج 3,1بيس فسفوغليسيرات 1,3bisphosphoglycerate (1,3-BPG) والـــ NADH. يستخدم الفسفات غير العضوي وليس الـــ ATP في خطوة لفسفتة هذه.

كيناز الفسفوغليسيرات Phosphoglycerate kinase. نقل الفسفات من 1,3-BPG إلى الـــ ADP ينتج ATP ويترك 3-فسفوغليسيرات (3PG) ليتم استقلابها. هذا التفاعل وهو أحد 3 تفاعلات تولد ADP خارج عملية الفسفتة التأكسدية، وهي تعرف بالفسفتة لـــ ADP على مستوى الركيزة substrate level لأن الركيزة المعروفة - 1,3-BPG عالية الطاقة تهب الفسفات لـــ ADP ليصنع الـــ ATP.

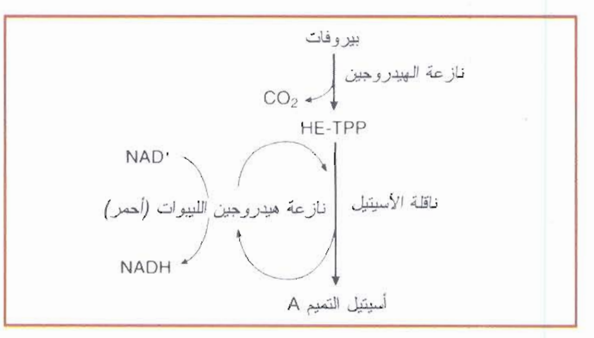
الفسفوغليسروموتاز phosphoglyceromutase. تتم إزاحة مجموعة الفسفات إلى الكربون-2 لتنتج 2-فسفوغليسيرات (2PG).

الإينولاز Enolase. تنتج إزالة جزيء من الماء الفسفوانيول بيروفات phosphoenol pyruvate (PEP)، يثبط الفلوريد الإينولاز بارتباطه مع Mg^{++}. تحوي أنابيب جمع الدم غالباً الفلوريد ليمنع استقلاب الغلوكوز خلال نقل الدم وتخزينه في المخبر السريري.

كيناز البيروفات pyruvate kinase ينتج. الـــ ATP والبيروفات من فسفتة - مستوى الركيزة الـــ ADP مع PEP. (يحدث تفاعل فسفتة مستوى الركيزة الثالثة في حلقة حمض السيتريك).

أكسدة البيروفات – البيروفات إلى أستيل التميم A
Pyruvate Oxidation – Pyruvate to Acetyl CoA

تتم أكسدة البيروفات بعد نقلها إلى المطرس matrix المتقدري بفعل معقد متعدد الإنزيمات، معقد نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase complex (PDC). وتربط أكسدة البيروفات تحلل السكر مع حلقة حمض السيتريك. تنتج ثلاث خطوات الأستيل التميم A والـ NADH كمنتجات نهائية. (الشكل 2.6).



الشكل 2.6: متوالية تفاعلات المعقد الإنزيمي المتعدد لنازعة هيدروجين البيروفات. تتناوب الليبوات بين شكل مختزل (الأحمر) وشكل مؤكسد. للشكل المؤكسد رابط ثنائي السلفيد HE-TPP، hydroxyethyl-TPP.

نازعة هيدروجين البيروفات *Pyruvate Dehydrogenase*

ترتبط البيروفات إلى التيامين بيروفسفات (TPP) على انزيم نازعة هيدروجين البيروفات وتخضع إلى نزع كربوكسيل. فيتحرر الـ CO_2 وذرتا كربون من ذرات الكربون الأصلية للبيروفات، على شكل مجموعة هيدروكسي إيتيل، التي تبقى مرتبطة إلى Thiamin pyrophosphate TPP على الإنزيم.

ناقلة أسيتيل الديهيدروليبويل
Dihydrolipoyl Transacetylase

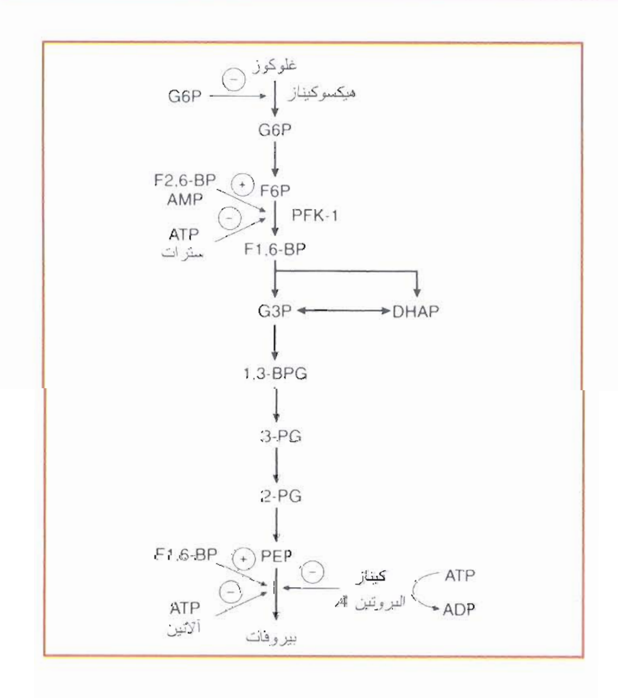
تنقل مجموعة الهيدروكسيل إيتيل من TPP إلى حمض الليبويك lipoic acid. خلال هذا الانتقال يتم اختزال حمض الليبويك وتتأكسد مجموعة الهيدروكسي إيتيل إلى مجموعة أسيتيل، وهي مرتبطة إلى حمض الليبويك. إن مجموعة الليبويل المرتبطة إلى ناقلة استيل الديهيدروليبويل، تمنع المتوسط (ثنائي الكربون) الأسيتات acetate من الانتشار بعيداً. تنقل الأسيتات لاحقاً إلى التميم A (CoA) لينتج أستيل التميم A. وتترك هذه العملية تميم الانزيم الليبويل في الشكل المختزل، وهذا يتطلب إعادة أكسدته إلى شكله الفعال.

نازعة هيدروجين الديهيدروليبويل (نازعة هيدروجين الليبوأميد)
Dihydrolipoyl Dehydrogenase (Lipoamide Dehydrogenase)

تتم أكسدة تميم العامل الإنزيمي الليبويل المختزل باستخدام FAD كتميم إنزيمي. وتستخدم الإلكترونات من الـ $FADH_2$ لاختزال NAD^+ ولإنتاج الـ NADH كناتج تفاعل.

نقاط رئيسية عن خطوات تفاعلات السبيل

- النصف الأول من سبيل تحلل السكر يستخدم الطاقة، وينتج النصف الأخير الطاقة.
- إن الإنزيمات في سبيل نازعة هيدروجين البيروفات تتسق في معقد إنزيمي متعدد.



الشكل 3.6: التفاعلات المنظمة في تحلل السكر. كل خطوة منظمة متعذرة العكس.

التفاعلات المنظمة
REGULATED REACTIONS

تنظيم تحلل السكر Regulation of Glycolysis

يتم تنظيم تحلل السكر عند ثلاث نقاط، كل منها تقدم

وظيفة مختلفة (الشكل 3.6). توجد الهيكسوكيناز في الأنسجة عدا الكبد، وهي تتثبط تفارغياً بـــ G6P. يضمن تنظيم الهيكسوكيناز ألا تأخذ الخلايا كمية أكبر من الغلوكوز من الدم، وبعيداً عن الدماغ، أكثر مما تحتاجه في الحقيقة. يحوي الكبد على الغلوكوكيناز، نظير الهيكسوكيناز، الذي لا يتثبط بـــ G6P.

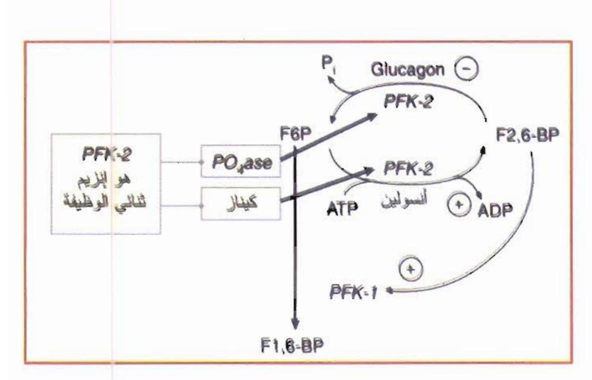
يضبط الفسفوفركتوكيناز (PFK-1) fructophosphokinase دخول الـــ G6P إلى تحلل السكر. عندما تتباطأ ســـرعة PFK-1، تتراكم الـــ G6P ويتم توجيهها باتجاه تخليق الغليكوجين أو سبيل البنتوز فسفات. ينظم الـــ PFK-1 تفارغياً بعدة مستفعلات:

- *الفركتوز 6,2 بيس فسفات fructose 2,6 bisphosphate (F2,6BP)*: هذا المستفعل هو إشارة "التغذي الجيدة well fed" التـــي تنبه تفارغياً PFK-1 في الكبد (الشكل 4.6). يخلق من الـــ F6P بفعل الـــ PFK-2 عندما تكون مستويات الأنسولين (والغلوكوز) عالية. وارتفاع الغلوكاغون، هرمون الصيام، يثبط الـــ PFK-2 ويخفض تركيز الـــ F2,6-BP.
- *AMP*: ينتج هذا المستفعل بكميات متزايدة من الـــ ATP خلال التمرين. وهو ينبه تفارغياً الـــ PFK-1 في العضلة، مما يزيد التحلل السكري لإعادة تراكيز الـــ ATP إلى الطبيعي.
- *ATP والسيترات*: تبطئ هذه المستفعلات السلبية تحلل السكر عند توافر الطاقة.

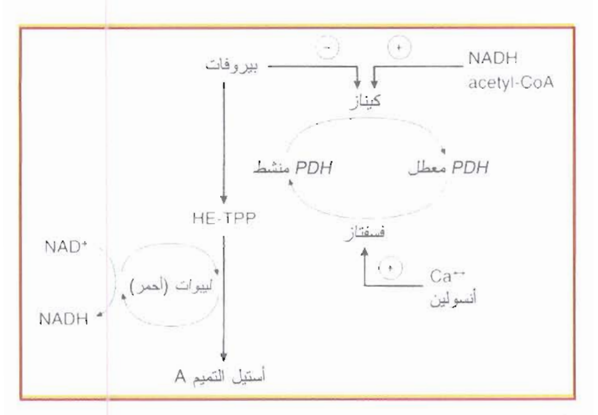
يضبط تنظيم كيناز البيروفات جريان الـــ PEP إلى البيروفات أو إلى استحداث الغلوكوز.

في شروط التغذية الجيدة، تنبه كيناز البيروفات تفارغياً بواسطة الـــ F1,6-BP، يمنع هذا حجب الطريق الاستقلابـــي عندما تكون الـــ PFK فعالة.

في شروط الصيام: كيناز البيروفات تتثبط تفارغياً بفعل الـــ ATP والألانين (المتحرك من العضلات). وهذا يمنع الـــ PEP المطلوبة لاستحداث الغلوكوز من تحولها مباشرة إلى البيروفات.



الشكل 4.6: تنظيم الـــ PFK-1 بالفركتوز6,2 بيس فسفات. يمكن أن تعمل الـــ PFK-2 إما عَمَلَ كيناز أو فسفتاز. يزيد الغلوكاغون من فعالية الفسفتاز عن طريق زيادة الشكل المفسفر من PFK-2. في حين يزيد الأنسولين من فعالية الكيناز عن طريق زيادة الشكل منـــزوع الفسفات. PO_4ase = فسفاتاز.



الشكل 5.6: تنظيم معقد نازعة هيدروجين البيروفات. يتم تنظيم مكون الانزيم الأول فقط، أي نازعة هيدروجين البيروفات. ينبه كل من الأنسولين والبيروفات إنتاج الشكل اللا مفسفت، الشكل الفعال. تعزز حصيلة التفاعل، NADH والأستيل التميم A النسبة المئوية الأخفض من الـــ PDH بالشكل الفعال. HE-TPP، Hydroxyethyl-TTP

تنظيم أكسدة البيروفات
Regulation of Pyruvate Oxidation

ينظم معقد نازعة هيدروجين البيروفات بالتعديل التساهمي covalent modification للانزيم الأول، نازعة هيدروجين البيروفات (PDH). تعطل كيناز نازعة هيدروجين البيروفات الـــ PDH عن طريق الفسفتة مع الـــ ATP (الشكل 5.6). ينجز إعادة التفعيل بفعل انزيم نازعة هيدروجين البيروفات فسفاتاز pyruvate dehydrogenase phosphatse. وكل من هذين الإنزيمين المنظيمن منظم regulated.

- تتنبه كيـــناز الـــ PDH بالـــ NADH وأستـــيل التميم A

وتثبط بالبيروفات.

• تتنبه فسفتاز الـ PDH بفعل الـ Ca^{++} والأنسولين.

نقاط رئيسية عن التفاعلات المنظمة

- ينظم تحلل الغلوكوز بخطوات تحفز بفعل الهيكسوكيناز، الفسفوفروكتوكيناز، وكيناز البيروفات.
- ينظم معقد نازعة هيدروجين البيروفات عن طريق تعديل تساهمي بفعل كيناز نوعي وفسفتاز نوعية، تنظم الكيناز والفسفتاز عن طريق تغييرات في الـ NADH، أستيل التميم A، والبيروفات والأنسولين.

المميزات الفريدة
UNIQUE CHARACTERISTICS

تحلل الغلوكوز اللاهوائي Anaerobic Glycolysis

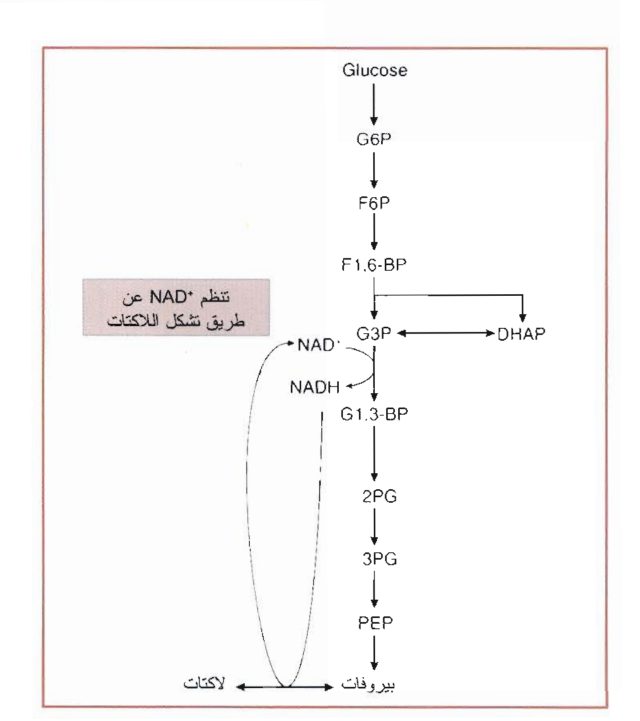
إن القدرة على إعادة دورة recycle الـ NADH إلى الـ NAD^+ لا هوائياً أي دون مشاركة المتقدرات، يقدم وظائف هامة في العديد من الأنسجة.

الكبد Liver

تحول البيروفات إلى اللاكتات لإعادة دورة الـ NADH (الشكل 6.6) يسمح للكبد للتخلص من زيادة الـ NADH (نقص أكسجة، استهلاك كحول زائد) أو البيروفات (عوز نازعة هيدروجين البيروفات) المنتجة تحت شروط تغير after الفيزيولوجيا الطبيعية. يمكن أن تتحول اللاكتات إما عائدة إلى البيروفات عند عودة الشروط إلى الطبيعية أو تطرح عن طريق البول. الانتاج الصافي للطاقة من تحلل الغلوكوز اللاهوائي هو 2ATP لكل جزيء غلوكوز، ولا ينتج أي CO_2.

العضلة Muscle

تملك الألياف العضلية سريعة النفضة fast-twitch قدرة كبيرة على تحلل السكر من أجل التزويد السريع بالطاقة. وتحتوي هذه الألياف العضلية تراكيز عالية من نازعة هيدروجين اللاكتات للمحافظة على سرعات عالية من تحلل السكر. بما أن هذه الألياف تتلاءم مع الاستقلاب اللاهوائي (الألياف ذات النفضة البطيئة متكيفة مع الاستقلاب الهوائي)، فإنها تحوي على عدد قليل من المتقدرات.



الشكل 6.6: تشكل حمض اللاكتيك من الـ NADH الناتجة من تحلل السكر.

خلايا الدم الحمراء Red Blood Cells

يمنع فقدان المتقدرات في خلايا الدم الحمراء (RBCs) من استخدام الفسفتة التأكسدية كمصدر للـ ATP. لذلك هناك اعتماد كامل على الاستقلاب اللاهوائي لتزويد الطاقة لوظائف الـ RBC.

الغلوكيناز إزاء الهيكسوكيناز
Glucokinase Versus Hexokinase

للهيكسوكيناز نظيران مختلفان كل منهما يملك خصائص تنظيمية وحركية مختلفة (الجدول 1.6).

الغلوكيناز هو نظير الغلوكيناز الكبدي ويملك خصائص حركية تسمح له بالتقاط معظم الغلوكوز القوتي الذي يدخل الكبد من الأمعاء بواسطة الدوران البابي portal circulation. قدرة القبط العالية هذه تقدم الغلوكوز لتحويله إلى الغليكوجين أو الحموض الدهنية. الـ K_m العالية تقلل أيضاً قبط الغلوكوز من قبل الكبد خلال الصيام، وبالتالي تمنع التخليق غير الضروري للغليكوجين وتطور نقص سكر الدم. يوجد أيضاً الغلوكوكيناز في خلايا B البنكرياسية التي تنتج الأنسولين داخل الخلوي بذلك يزداد G6P فقط عند ارتفاع سكر الدم لاحقاً لوجبة غذائية. يحرض الأنسولين تخليق

الغلوكوكيناز لمساعدة الكبد على التكيف مع تكرار الوجبات عالية الكربوهيدرات.

الهيكسوكيناز هو النظير الأكثر انتشاراً. والـ K_m المنخفضة تسمح بدخول الغلوكوز إلى الخلايا، وبشكل خاص خلايا الدماغ وخلايا الكريات الحمراء، تحت الشروط الصيامية. ويمنع الانتقال الزائد للغلوكوز من الدم إلى الأنسجة عن طريق تثبيط الهيكسوكيناز التفارغي بواسطة حصيلتها، الغلوكوز -6- فسفات.

الجدول 1.6: تصنيف الكربوهيدرات

الخصائص	الغلوكوكيناز	الهيكسوكيناز
الخصائص الحركية	K_m = 5 ممول	K_m = 0.1 ممول/ل
نوعية الركيزة	غلوكوز فقط	فركتوز وغالاكتوز
التثبيط بوساطة الغلوكوز 6- فسفات	لا تثبيط	يتثبط
استجابة الأنسولين	يحرض بالأنسولين	بنيوي

علم الأنسجة HISTOLOGY

التحاوز الخلوي Cellular Compartmentation

يتحاوز السبيل الحال للسكر glycolytic في الهيولى، في حين يتحاوز سبيل نازعة البيروفات داخل المطرس المتقدري. تزود هذه المواضع تنظيماً أكثر تركيزاً لكل من السبيلين. الخلايا التي تعتمد على تحلل السكر اللاهوائي في الطاقة، مثل ألياف العضلات سريعة النفضة وخلايا الدم الحمراء تملك عدداً قليلاً من المتقدرات أو ولا تحوي أي متقدرة.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

وظيفة الغلوكوكيناز Function of Glucokinase

تحتوي الخلايا B– لجزيرات لانغرهانس Islets of Langerhans للبنكرياس على الغلوكوكيناز بدلاً عن هيسكوكيناز لمنع إفراز الأنسولين غير الملائم، الذي يقود إلى نقص سكر الدم المستديم persistent. الغلوكوز -6 فسفات المرتفع يخدم كإشارة لتحرر الأنسولين، لذلك يتحرر الأنسولين فقط عندما يرتفع تركيز الغلوكوز الدموي فوق المستويات الصيامية الطبيعية.

المعقدات الإنزيمية المتعددة Multienzyme Complexes

إن معقد انزيم نازعة هيدروجين البيروفات هو مثال عن وحدة عديدة الانزيم كبيرة تملك وظيفة متناسقة بشدة. تتركب من نسخ متعددة من الأنزيمات الثلاث في ترتيب هندسي يسمح بنقل حصيلة كل تفاعل إلى الانزيم التالي. وهذا يمنع النواتج المتوسطية من الانتشار، لضمان متابعة التفاعل إلى الإتمام. بعض أمثلة عن معقدات إنزيمية متعددة هي نازعة هيدروجين α- كيتوغلوتارات، نازعة هيدروجين الحمض الكيتونـي ذات السلسلة المتفرعة branched chain ketoacid dehydrogenase، وسينثاز الحمض الدهنـي fatty acid synthase.

إنتاج الطاقة Energy Production

تعتمد كمية الـ ATP المنتجة في أكسدة الغلوكوز على توافر الـ O_2.

تحت الشروط الهوائية، التحويل الكامل للغلوكوز إلى الـ CO_2 والماء ينتج 36-38 ATP/غلوكوز.

تحت الشروط اللاهوائية، التحويل الكامل للغلوكوز إلى اللاكتات (مع تجدد NAD^+) ينتج 2ATP/ غلوكوز (انظر الشكل 6.6).

الوجيهة مع السبل الأخرى INTERFACE WITH OTHER PATHWAYS

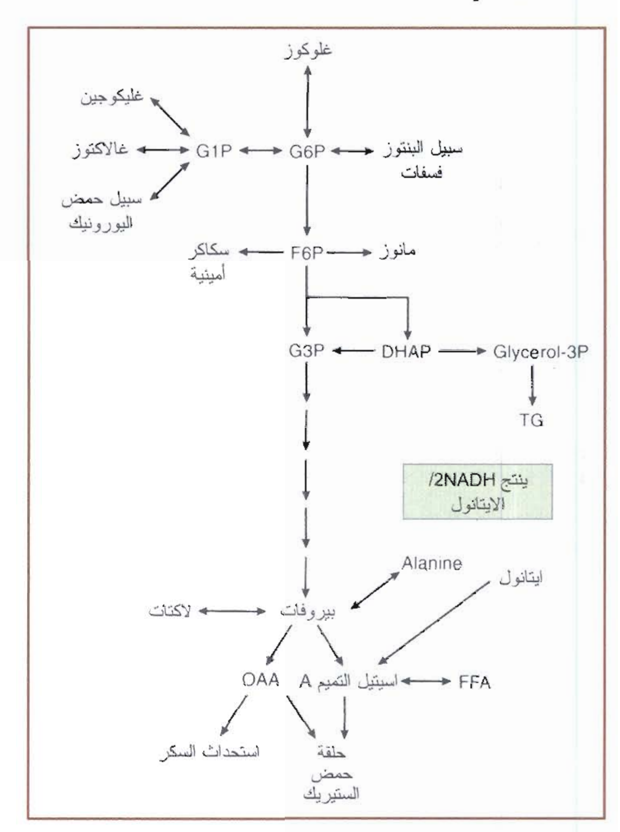
للسبيل الاستقلابـي من الغلوكوز إلى أستيل التميم A عدة نقاط تفرعية تصله مع السبل الاستقلابية الأخرى (الشكل 7.6).

الغلوكوز-6 فسفات Glucose 6- Phosphate

بما أن الغلوكوز-6 فسفات هو أيضاً حصيلة product استحداث السكر، فإنه يخدم كركيزة للغلوكوز-6 فسفاتاز في الكبد. فعل هذا الانزيم هو تحرير الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم.

تحويل الغلوكوز-6 فسفات إلى غلوكوز-1 فسفات بفعل الفسفوغلوكوموتاز يزود التبادل بين استقلاب الغليكوجين

والغالاكتوز واستقلاب حمض اليورونيك uronic (انظر الفصل 8 و9). أولاً يفعل الغلوكوز-1 فسفات إلى الطليعة اليوريدين ثنائي الفسفات (UDP)، التــي تساهم في بلمرة الغليكوجين، إلى استقلاب الغالاكتوز أو تشكل الحمض الغلوكورونـــي.



الشكل 7.6: تقاطع تفاعلات تحلل الغلوكوز ونازعة هيدروجين البيروفات مع السبل الاستقلابية الأساسية الأخرى. OAA، الأوكزالوأسيتات، FFA، حموض دهنية حرة.

إذا تمت أكسدة الغلوكوز-6 فسفات بفعل نازعة هيدروجين الغلوكوز-6 فسفات، فإنها تدخل سبيل البنتوز فسفات (انظر الفصل 9).

الفركتوز-6 فسفات Fructose 6- Phosphate

إن الفركتوز-6 فسفات هو طليعة تخليق السكاكر الأمينية، مثل الغالاكتوزامين galactosamine والغلوكوزامين glucosamine. تخدم هذه السكاكر الأمينية كطلائع للبروتينات السكرية والغليكانات الغلوكوزية أمينية glycosaminoglycans (انظر الفصلين 9 و17).

إضافة إلى ذلك يمكن أن يتحول الفركتوز-6 فسفات إلى المانوز-6 فسفات، وهو أيضاً طليعة تخليق البروتينات السكرية glycoprotiens.

ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات Dihydroxyacetone Phosphate

يتم تحويل الديهيدروكسي أسيتون فسفات إلى الغليسيرول-3 فسفات بفعل نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات. تقدم هذه مصدراً للغليسيرول-3 فسفات لاستقلاب ثلاثيات الغليسيريد والشحميات الفسفورية من السبيل الحال للغلوكوز. وتقدم أيضاً مصدراً لذرات الكربون لاستحداث السكر، لأنه يتم تحريك ثلاثيات الغليسيريد ونقل الغليسيرول الحر إلى الكبد.

البيروفات Pyruvate

عندما لا تتحول البيروفات بفعالية إلى أستيل التميم A، فإنها تتحول إلى الأوكزالوأسيتات بواسطة كربوكسيلاز البيروفات كطليعة لاستحداث السكر.

تتحول البيروفات بينياً interconverted أيضاً مع الألانين بفعل ناقلة أمين الألانين alanine aminotransferase (انظر الفصل 12)، وعندما تحدث هذه العمليات بين العضلة الهيكلية والكبد، تدعى هذه العملية باسم *حلقة الألانين alanine cycle*.

حيث يتحول البيروفات بينياً مع اللاكتات في كل من العضلة الهيكلية والكبد خلال حلقة كوري cori cycle.

أستيل التميم A

إن أستيل التميم A هو طليعة تخليق الحمض الدهنـــي وهو حصيلة الأكسدة البائية للحمض الدهنـــي.

إن أستيل التميم A هو أيضاً حصيلة تقويض الإيتانول وتقويض الجسم الكيتونـــي.

الأمراض ذات العلاقة RELATED DISEASES

الحماض اللاكتيكي Lactic Acidosis

إن الحماض اللاكتيكي هو نتيجة زيادة اللاكتات في الدم

الناجمة عن فرط إنتاج، والتـــي تحدث عادة إما في الكبد أو في العضلة الهيكلية. وعادة تحدث بسبب زيادة في تزويد الـــ NADH، ولكن يمكن أن تعود إلى زيادة في البيروفات. يشير الحماض اللاكتيكي إلى زيادة إنتاج حمض اللاكتيك، في حين تشير حموضة الدم اللاكتيكية إلى وجود زيادة من اللاكتات في الدم.

يمكن أن تنتج زيادة الـــ NADH من نقص الأكسجة، كنتيجة التمرين exercise ، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة acute respiratory distress syndrome(ARDS)، أو صدمة shock (فقدان دم شديد)، لأن أكسدة الـــ NADH تتطلب الأكسجين في سلسلة النقل الإلكترونـــي المتقدرية (انظر الفصل 7). يترافق أيضاً النقل الإلكترونـــي الأبطأ مع انخفاض في إنتاج الـــ ATP (بالتالي زيادة في الـــ AMP)، مسبباً تسارعاً في تحلل الغلوكوز. وهذا يزيد أكثر من إنتاج الـــ NADH.

الاستهلاك الزائد من الإيتانول سوف يرفع أيضاً الـــ NADH، لأنه يتم إنتاج 2 NADH لكل جزيء من الإيتانول الذي يقوض إلى الأسيتات.

يمكن أن ينتج زيادة من البيروفات عند عوز نازعة هيدروجين البيروفات أو عوز كربوكسيلاز البيروفات (انظر الفصل 8). إضافة إلى ذلك فإن تسريع تحلل الغلوكوز المحرض بنقص الأكسجة سوف ينتج البيروفات بشكل أسرع من الذي يمكن استقلابه عن طريق حلقة حمض السيتريك.

عوز كيناز البيروفات

Pyruvate Kinase Deficiency

عوز كيناز البيروفات هو أكثر شيوعاً في السبيل الحال للغلوكوز. يكون لدى المرضى حوالي 5% إلى 25% من المستوى الطبيعي من نظير كيناز البيروفات الموجودة في الكريات الحمراء. بما أن الكريات الحمراء لا تستطيع استعمال الدهن للاستقلاب، سيكون هناك انخفاض حاد في القدرة على إنتاج الـــ ATP التـــي تقود إلى تخرب مبكر في خلايا الدم الحمراء وحالة تعرف بفقر الدم الانحلالي haemolytic anemia.

عوز نازعة هيدروجين البيروفات

Pyruvate Dehydrogenase Deficiency

تم كشف أعواز في كل من مكونات الإنزيمات الثلاث المكونة لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات. يقود العوز في تحويل البيروفات إلى أستيل التميم A إلى زيادة في اللاكتات (انظر أعلاه) والحماض اللاكتيكي. وبما أن كمية البيروفات التـــي تدخل حلقة حمض السيتريك تنحدر بشكل حاد، ويتناقص تزويد الطاقة الإجمالي إلى الخلية، فإن ذلك يقود إلى اعتلال عضلي (كاضطرابات حركة movement disorders) واعتلال عصبـــي neuropathy (مثلاً اعتلال دماغي: encepalopathy).

علم الوراثة والباثولوجيا GENETICS & PATHOLOGY

عوز كيناز البيروفات Pyruvate Kinase Deficiency

عوز كيناز البيروفات هو أكثر شيوعاً في عوز إنزيمات حالة السكر. بما أن تحويل الفسفوإينول بيروفات إلى البيروفات حرج critical للإنتاج الصافي من الـــ ATP، فالانخفاض في الطاقة المطلوبة للتوازن الشاردي يقود إلى عدم توازن تناضحي osmotic imbalance وإلى انتباج خلايا الدم الحمراء وتفككها، وتسبب فقر دم انحلالي.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

لحماض اللاكتيكي Lactic acidosis

يمنع عوز نازعة البيروفات أكسدة البيروفات، مما يقود إلى تراكمها في الهيولى. يزيد هذا من تحويل البيروفات إلى اللاكتات وينتج زيادة في كل من اللاكتات والبيروفات في الدم. تعدل البروتونات المصاحبة للأيونات بالبيكربونات المصلية، مما يخلق حماضاً استقلابياً مع ثغرة gap أنيونية عالية. إن الحماض اللاكتيكي واحد من حالات الحماض الاستقلابي العديدة التي تحدث بسبب تراكم الحموض العضوية في الدم (كالحماض الكيتوني ketoacidosis، احمضاض الدم بالميتيل ملونيك methylmalonic acidemia).

التسمم بالزرنيخ Arsenite Poisoning

ينجم التسمم بالزرنيخ عن تفاعل الزرنيخ مع حمض الليبويك، وبالتالي يمنعه من نقل الهدروكسي إيتيل من التيامين إلى تميم العامل A.

نقاط رئيسية عن السبل الاستقلابية والأمراض السريرية

- يحدث التبادل مع سبل أساسية أخرى مع الغلوكوز 6 فسفات، الفركتوز 6 فسفات، ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات، البيروفات وأستيل التميم A.
- تنتج أعواز كيناز البيروفات فقر دم انحلالي كنتيجة للتراكيز داخل الخلوية الأخفض من الـــ ATP.

7 حلقة حمض الستريك، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفته التأكسدية
Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

المحتويات

خطوات تفاعل السبيل
PATHWAY REACTION STEPS

حلقة حمض السيتريك – أستيل التميم A إلى CO_2
Citric Acid Cycle(CAC)–Acetyl CoA to CO_2

تقبل حلقة حمض السيتريك (CAC) جزيء أستيل التميم A ثنائي الكربون وتؤكسده بشكل كامل إلى الـ O_2 والماء. يتم الحصول على الطاقة بثلاثة أشكال: NADH, $FADH_2$ وGTP. لاحظ عند المقارنة مع السبيل الحال للسكر لا تتم فسفتة أي من متوسطات الـ CAC. تتألف الـ CAC من سبيلين صغيرين لالتقاط الطاقة (الشكل 1.7): (1) أربعة تفاعلات تتمثل أستيل التميم A، ثم تتم إزالة كلا ذرتي الكربون على شكل CO_2 لتنتج السوكسينات. و(2) أربعة تفاعلات تحول السوكسينات عائدة إلى الأوكزالوأسيتات (OAA).

الشكل 1.7: خطوات في سبيل حمض السيتريك، IC، إيزوسيترات، KG، α–كيتوغلوتارات، S-CoA، سوكسينيل تميم، OAA، الأوكزالوأسيتات.

السيترات إلى السوكسينيل التميم A
Citrate to Succinyl-CoA

السيترات سينثيتاز Citrate Synthetase. يتكثف أستيل التميم A مع OAA ليشكل السيترات والتميم A الحر.

الأكونيتاز Aconitase. يتصاوغ isomerized السيترات إلى الإيزوسيترات. تشكل الأكونيتاز الأكونيتات المقرون كمتوسط مرتبط بالإنزيم في هذا التفاعل القابل للعكس.

نازعة هيدروجين إيزوسيترات Isocitrate Dehydrogenase. تخضع الإيزوسيترات إلى نزع الكربوكسيل تأكسدياً

oxidative decarboxylation، منتجة الكيتوغلوتارات خماسي ذرات الكربون. ينتج نزع الكربوكسيل تأكسدياً CO_2 حر والـــ NADH.

نازعة هيدروجين α-كيتوغلوتارات α-Ketoglutarate Dehydrogenase. يخضع α-كيتوغلوتارات خماسي ذرات الكربون لعملية نزع كربوكسيل تأكسدياً ليعطي السوكسنيل التميم A succinyl- COA. تنتج هذه الخطوة جزيء CO_2 ثانياً وجزيئاً آخر من الـــ NADH.

سوكسنيل التميم A إلى الأوكزالوأسيتات
Succinyl-CoA to oxaloacetate

السوكسينات الثيوكيناز Succinate Thiokinase. ينـــزع التميم A من سوكسنيل التميم A، منتجاً سوكسينات حرة، تقترن هذه مع فسفتة على مستوى الركيزة للـــ GDP إلى الـــ GTP.

نازعة هيدروجين السوكسينات Succinate Dehydrogenase. تؤكسد السوكسينات إلى الفومارات، منتجة $FADH_2$، هذا الانزيم هو جزء من مختزلة السوكسينات-Q succinate–Q reductase (المعقد II) في سلسلة نقل الإلكترون.

الفوماراز Fumarase. تتم إماهة الرابط المضاعف في الفومارات لتتشكل المالات.

علم الأنسجة HISTOLOGY

المتقدرات كمعايش Mitichondrial As Symbionts

إن التبادل بين المطرس المتقدري mitochondrial matrix والهيولى عالي الانتقائية ويتطلب نواقل نوعية. وهذا يتوافق مع مفهوم المتقدرة كمشتق عالي التخصص من بدائي النواة prokaryot المتعايش. إن DNA المتقدرة دائري وريباساتها ribosomes ذات خصائص بدائية النواة. تتطلب الزيادة في عدد المتقدرات تنسخ الـــ DNA وانشطار fission المتقدرة الأصل إلى متقدرتين اينتين. تخدم هذه العملية الهدف المرجو لتنظيم منفصل للاستقلاب الهيولي والمتقدري. المتقدرات ليست معايشة حقيقية، على كل، معظم البروتينات المتقدرية تحدد بالـــ DNA النووي.

نازعة هيدروجين المالات Malate Dehydrogenase. تؤكسد المالات إلى OAA مع إنتاج NADH، يعيد هذا الحلقة إلى البداية، مع توافر OAA للتكاثف مع جزيء آخر من أستيل التميم A.

الفوماراز Fumarase. تتم إماهة الرابط المضاعف في الفومارات لتتشكل المالات.

نازعة هيدروجين المالات Malate Dehydrogenase. تؤكسد المالات إلى OAA مع إنتاج NADH، يعيد هذا الحلقة إلى البداية، مع توافر OAA للتكاثف مع جزيء آخر من أستيل التميم A.

نقاط رئيسية عن حلقة حمض السيتريك

- تحرر حلقة حمض السيتريك كربوني أستيل التميم A على شكل CO_2 وتنتج NADH, $FADH_2$ و GTP.
- لحلقة حمض السيتريك ثلاث نقاط تنظيم – أكثرها أهمية نازعة هيدروجين الإيزوسيترات – والتي تضبط عن طريق التزويد بـــ: ATP و NADH.
- تخدم حلقة حمض السيتريك كدائرة سير استقلابية تتلقى هياكل الكربون من الحموض الأمينية والحموض الدهنية وتعطي الهياكل الكربونية للحموض الأمينية والبورفيرين.
- إن زيادة جريان أستيل التميم A إلى حلقة حمض السيتريك تجعل من الممكن تحويل البيروفات إلى الأوكزالوأسيتات بواسطة البيروفات كربوكسيلاز، مقدمة بذلك ركيزة للارتباط مع الكمية الزائدة من أستيل التميم A.

سلسلة نقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية– NADH/H^+/$FADH_2$ وO_2 إلى H_2O

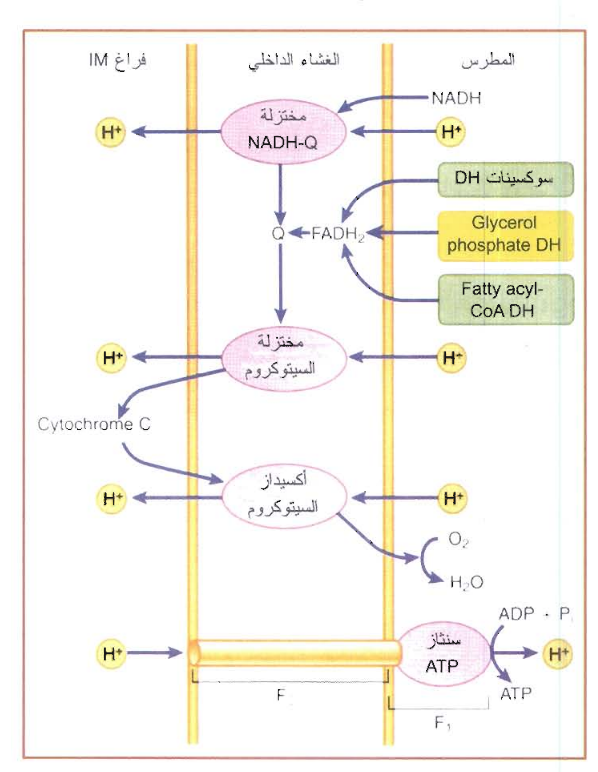
Electron Transport Chain and Oxidative Phosphrylation – NADH/H^+ and O_2 to H_2O

مفهوم السبيل الاستقلابـــي لنقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية ليس مختلفاً كثيراً عن السبل الاستقلابية الأخرى إلا في أن التفاعلات والنواتج هي في غالبيتها المطلقة إلكترونات وبروتونات أكثر منها مستقلبات metabolites. عوضاً عن خطوة إرجاع/أكسدة عرضية، فإن هذه الآلية تطبق على كل خطوة في سلسلة نقل الإلكترون (ETC). الاختلاف الآخر المتعلق بإنتاج البروتونات هو أن البروتونات في السبل الاستقلابية الأخرى هي ببساطة موقاة بينما، البروتونات المنتجة خلال نقل الإلكترونات تضخ من المطرس المتقدري إلى الفراغ الغشائي الداخلي، حيث تشكل مدروجاً بروتونياً عبر الغشاء المتقدري الداخلي.

سلسلة نقل الإلكترون
Electron Transport Chain (ETC)

إن كل معقدات الإنزيمات المكتنفة في الـــ ETC

والفسفتة التأكسدية (تخليق الــ ATP) تنطمر embeded في الغشاء المتقدري الداخلي (الشكل 2.7). بالتالي يعزل كل من الــ ETC وتخليق الــ ATP من الهيولى لكنها تتعرض إلى المستقبلات في المطرس مثل الــ ADP والNADH.



الشكل 2.7: الخطوات في سلسلة نقل الإلكترون. السبيل بكامله هو متوالية خطوات أكسدة واختزال. IM داخل الغشاء.

مختزلة NADH-Q Reductase NADH-Q

(تعرف أيضاً بنازعة هيدروجين الــ NADH أو المعقد I): ينقل هذا المعقد متعدد الوحيدات multisubunits الإلكترونات من الــ NADH في المطرس المتقدري (وليس من الــ NADH في الهيولى) إلى تميم الإنزيم-Q عبر تميم الانزيم الريبوفلافين riboflavin، الفلافين وحيد النكليوتيد (FMN).

مختزلة سوكسينات-Q Succinate Reductase-Q (المعقد II). بشكل مشابه للمعقد I، يهب هذا المعقد متعدد الوحيدات الإلكترونات من تميم انزيم الريبوفلافين، $FADH_2$ إلى تميم الإنزيم-Q. يحتوي هذا المعقد ثلاث إنزيمات كل منها يملك FAD كمجموعة بديلة:

- نازعة هيدروجين السوكسينات succinate dehydrogenase من حلقة حمض السيتريك.
- نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات Glycerol-3-phosphate dehydrogenase من مكوك shuttle الغليسيرول فسفات.
- نازعة هيدروجين الحمض الدهنـــي- التميم Fatty acyl- A CoA dehydrogenase: من الخطوة الأولى في الأكسدة البائية للحموض الدهنية.

تميم الانزيم Coenzyme Q (الشكل 3.7). هذا الكينون الذواب في الشحم، يعرف أيضا باسم اليوبيكينون ubiquinone، يتقبل الإلكترونات من الــ $FMNH_2$ في المعقد I والــ $FADH_2$ في المعقد II ويحمل هذه الإلكترونات بسرعة عن طريق الانتشار عبر الغشاء المتقدري الداخلي إلى مختزلة السيتوكروم C (المعقد III).

الشكل 3.7: بنية تميم الانزيم Q. يصنع هذا الكينون Q شديد الكراهية للماء عند إضافة 10 وحدات من الإيزوبرين (IP) كذيل. يتشكل الإيزوبرين في سبيل تخليق الكوليستيرول.

مختزلة السيتوكروم c (المعقد III) Cytochrome c reductase (complex III). هذا المعقد متعدد الوحيدات يتقبل الألكترونات من التميم Q ويهبها إلى السيتوكروم C. السيتوكروم b والسيتوكروم C هما مكونان بروتينيان من المكونات البروتينية للمعقد III.

السيتوكروم c. البروتين الذواب في الماء ينتشر على طول سطح الغشاء الداخلي مواجهاً الفراغ بين الغشاء (بين الغشاءين المتقدرين الخارجي والداخلي) لينقل الإلكترونات من المعقد III إلى المعقد IV.

السيتوكروم أكسيداز Cytochrome Oxidase (المعقد IV). ينقل هذا البروتين متعدد الوحيدات الإلكترونات من السيتوكروم c إلى O_2. السيتوكروم a وa_3 هما مكونان بروتينيان من مكونات المعقد IV. هذا المعقد فريد في ETC في احتوائه على النحاس كمكون. على كل فإن النحاس هو مكون شائع في إنزيمات الأكسيداز التـــي تتفاعل أيضاً مع الــ O_2، وحصيلة اختزال الــ O_2 بواسطة ETC جزيء ماء.

ينتج جزيء ماء واحد لكل جزيء يتأكسد في الـ ETC من الـ NADH أو الـ $FADH_2$.

ضخ البروتون وتخليق الـ ATP
Proton pumping and ATP synthesis

تضخ المعقدات I, III, IV العديد من البروتونات إلى الفراغ بين الأغشية لكل زوج من الإلكترونات التي تنقل إلى O_2. يضخ عدد كاف من البروتونات لصيانة مدروج تركيز 1:10 (وحدة pH واحدة) بين الفراغ الداخلي للغشاء والمطرس.

معقد الـ ATP سنثاز ATP Synthase. يسمح هذا المعقد بجريان البروتونات عائدة إلى المطرس وتغير الطاقة الحرة من هذه العملية يستخدم لتخليق الـ ATP من الـ ADP والفسفات غير العضوي (P_i). يتموضع هذا المعقد في بنى بشكل كتب منطمرة embeded في الثنايا cristae (انغلاف في الغشاء المتقدري الداخلي) وتمتد إلى المطرس.

- البروتين F_o (يشير الرمز "o" إلى حساسيته تجاه الأوليغومايسين، وهو سم يحصر جريان البروتونات) يمتد عبر الغشاء المتقدري الداخلي ويخدم كقناة البروتون بين الفراغ الغشائي الداخلي والمطرس.

الـ ATP سنثاز (F_1-ATPase) تلتصق إلى البروتين F_o في داخل المطرس. تستخدم الـ ATP سنثاز البروتونات المتدفقة إلى المطرس لتربط الـ ADP وP_i وتحرر الـ ATP. سميت الـ F_1-ATPase نسبة إلى التفاعل العكسي الذي تحفزه، عندما عزلت من المتقدرات وفك اقترانها من مدروج البروتون.

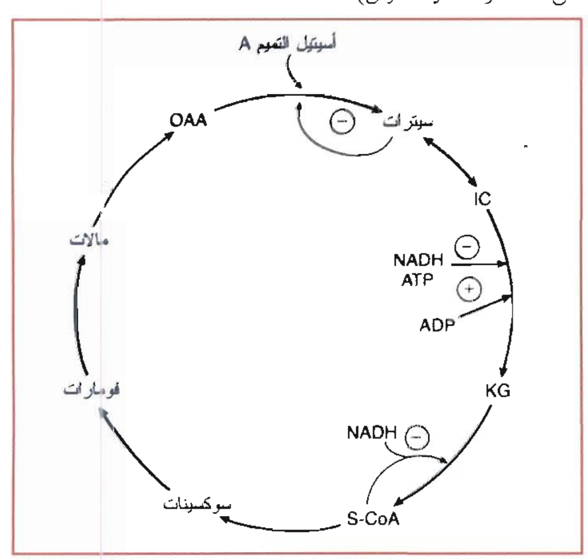
نقاط رئيسية عن نقل الالكترون

- تتوضع سلسلة نقل الإلكترون في الغشاء المتقدري الداخلي وتحوي أنواعاً عديدة مختلفة من حوامل الإلكترون: الفلافين وحيد النوكليوتيد وبروتينات حديد- كبريت وتميم الانزيم Q والسيتوكرومات الحاوية على الهيم وأيونات النحاس.
- تخدم ثلاثة معقدات عديدة البروتين ضخمة كمضخات للبروتون عن طريق التقاط الطاقة من الجريان الإلكتروني عبر الـ ETC إلى الأكسجين، بدورها تقترن طاقة التناضح الكيميائي في مدروج البروتون، التي تولدت بواسطة المضخات، إلى تخليق الـ ATP عن طريق معقد ATP سنثاز.
- تنظم الـ ATP تخليقها الذاتي وجريان الإلكترونات عبر ضبط التنفس، إذا تباطأ تخليق الـ ATP فإن نقل الإلكترون يتباطأ والعكس بالعكس.
- لا يمكن لـ NADH العصارة الخلوية المرور عبر الغشاء المتقدري، بالتالي فإنها تنقل إلكتروناتها عبر مكوك الغليسيرول فسفات ومكوك المالات أسبارتات.
- تنقل الـ ATP والـ ADP تبادلياً بفعل ATP/ ADP ترانسلوكاز.

التفاعلات المنظمة
REGULATED REACTIONS

تنظيم حلقة حمض السيتريك
Regulation of Citric Acid Cycle

هناك ثلاث نقاط تنظيمية أساسية لحلقة حمض السيتريك (الشكل 4.7). حيث تتطلب أكثر من مقر تنظيمي واحد من أجل السماح بتحويلة ذرات الكربون إلى استحداث السكر (OAA) خلال الصيام أو إلى دهن (سيترات) بعد الإطعام. لاحظ أن إدخال الأسيتل التميم A إلى الحلقة ضروري في كل من الصيام (من الأكسدة البائية β- oxidation) والإطعام (من تحلل السكر glycolysis).



الشكل 4.7: التفاعلات المنظمة في حلقة حمض السيتريك. كل خطوة منظمة غير قابلة للعكس.

نازعة هيدروجين الإيزوسيترات isocitrate dehydrogenase (IDH) هي نقطة التنظيم الأولية، "ناظمة pacemaker" لحلقة حمض السيتريك وهو الانزيم الوحيد التفارغي allosteric في الحلقة وينبه بالـ ADP، ويتثبط تفارغياً بـ ATP

وNADH. عند تلبية الحاجة للطاقة، ترتفع مستويات الإيزوسيترات وتزيح التوازن لزيادة السيترات. يمكن عندها نقل السيترات خارج المتقدرة كحامل للأسيتيل لتخليق الدهن، أو يمكن أن تثبط الانزيم التالي الذي سيناقش لاحقاً، السيترات سنثاز، من أجل إعادة توجيه OAA إلى استحداث السكر.

السيترات سنثاز citrate synthase (CS) تتثبط بزيادة حصيلتها، السيترات، أو بنقصان في الركيزة الـ OAA. وبالتالي الزيادة في السيترات ستمنع دخول أستيل التميم A إلى حلقة حمض السيتريك، مسببة بذلك تحويل أستيل التميم A باتجاه السبيل الذي يشكل الأجسام الكيتونية (انظر الفصل 10).

يتم تثبيط معقد نازعة هيدروجين α-كيتو غلوتارات (KGDC) بمنتجاته الـ NADH والسوكسنيل التميم A.

تنظيم سلسلة نقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية Regulation of Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

إن الـ ETC المعزولة غير المقترنة مع إنشاء ATP ستنقل إلكترونات وتضخ بروتونات بالسرعة التـي يستطيع فيها الأكسجين الانتشار إلى السيتوكروم أكسيداز ويختزل إلى الماء. على كل حال، داخل الخلية الـ ETC مقترنة بإحكام إلى تخليق ATP، مبدية أثراً منظماً على جريان الإلكترونات. فيمنع هذا الاقتران المحكم الاستهلاك غير الضروري للأكسجين عندما يكون الإمداد بالـ ATP كاف. وهذا يصطلح عليه بضبط التنفس ressparatory control. لا يستهلك الأكسجين إلا عند الحاجة للطاقة وتزداد سرعة استهلاك الأكسجين مع الحاجة للطاقة كما هو الحال خلال التمرين.

- يزداد نقل الإلكترون واستهلاك الأكسجين عندما تصبح الـ ADP متوافرة.
- يتناقص نقل الإلكترون واستهلاك الأكسجين عندما تصبح كمية الـ ADP محدودة.

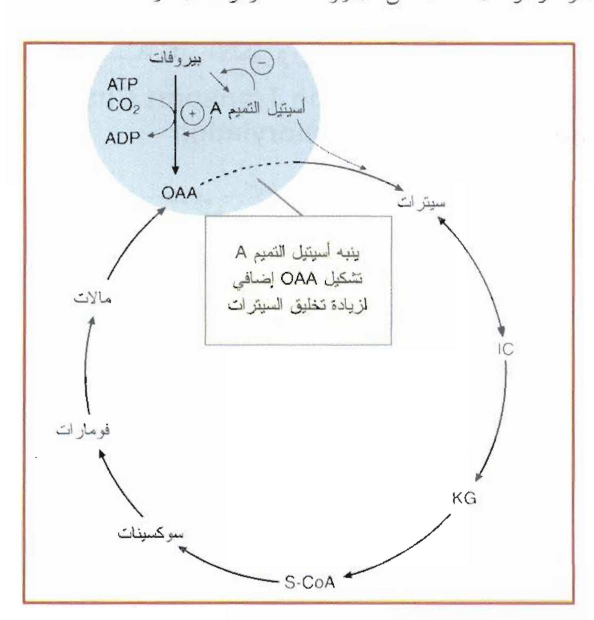
وعلى نفس المنوال أي حالة تبطيء أو تحصر نقل الإلكترونات ستبطيء تخليق الـ ATP (انظر الأمراض ذات العلاقة لاحقاً).

المميزات الفريدة UNIQUE CHARACTERISTICS

حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

الترميم Anaplerosis

إن تزايد تركيز أستيل التميم A الداخل إلى حلقة حمض السيتريك يتطلب زيادة متناسبة في الأوكزالوأسيتات المطلوبة لتشكل السيترات. ولتأمين الأوكزالوأسيتات الإضافية فإنه يتم تحويل البيروفات مباشرة إلى الأوكزالوأسيتات بواسطة كربوكسيلاز البيروفات pyruvate carboxylase (الشكل 5.7). يشار إلى عملية التعويض replenishment هذه بالترميم anaplerosis. البيروفات كربوكسيلاز تنبه تفارعياً لضمان تشكيلاً زائداً من أستيل التميم A، الذي زيادة تشكيل الأوكزالوأسيتات بفعل البيروفات كربوكسيلاز.



الشكل 5.7: الترميم – تحفز كربوكسيلاز البيروفات تحويل البيروفات إلى الأوكزالوأسيتات.

إنتاج الطاقة Energy Production

كل جزيء من أستيل التميم A الذي يدخل حلقة حمض

الستيريك يعادل 12 ATP. رغم أن الفسفتة على مستوى الركيزة تنتج الـ GTP، فإنها سرعان ما تتحول إلى الـ ATP. الطاقة الإجمالية المنتجة من أكسدة مول واحد من الغلوكوز عبر الحلقة هو 36 إلى 38 مول من الـ ATP.

المعقد متعدد الإنزيمات *Multienzyme Complex*

إن كل من البيروفات وα-كيتو غلوتارات حموض كيتونية. وهكذا فإن الـ KGDC هو معقد متعدد الإنزيمات يشابه بشكل كبير معقد نازعة هيدروجين البيروفات (PDC). يربط كلا المعقدين الحمض الكيتونـي-α إلى تميم الانزيم التيامين بيروفسفات Thiamin pyrophosphate، تتبع بنـزع كربوكسيل. ينقل الهيكل الكربونـي الذي تم تقصيره إلى حمض الليبويك lipoic acid ومن ثم إلى التميم A، مخلفاً وراءه حمض الليبويك المختزل. تنتج الأكسدة اللاحقة لحمض الليبويك الـ NADH. إن المكونين الإنزيميين الأوليين لهذه المعقدات متشابهة في بنيتها ووظيفتها، والمكون الثالث هو نازع هيدروجين الليبوأميد lipoamide dehydrogenase، وهو نفسه في كل من المعقدين.

تنظيم سلسلة نقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية
Regulation of Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

البروتينات حديد – كبريت *Iron- Sulfur Protein*

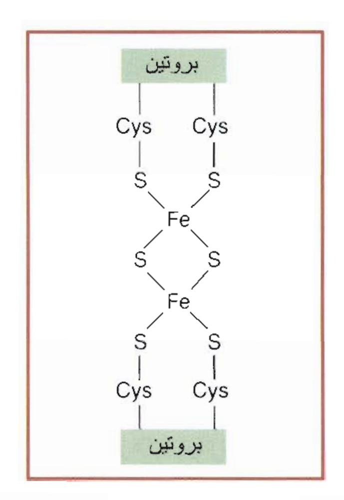
إن بروتينات حديد – كبريت هي شكل فريد من الحديد اللا هيمي (Fe-S) (الشكل 6.7)، وهي مكونات مميزة للـ ETC. يرتبط الحديد إلى الكبريت إما بشكله العنصري أو إلى الثيول في السلسلة الجانبية للسيسئين. ويشارك هذا الحديد في نقل الإلكترون عن طريق الآلية نفسها كالحديد الهيمي عبر الاختزال والأكسدة.

المجموعات البديلة الهيمية *Heme Prothetic Groups*

تحتوي بروتينات السيتوكروم في الـ ETC مجموعات هيم تشارك في نقل الإلكترون.

والمجموعة البديلة في السيتوكروم b و c و c_1 هي الهيم C وهو الهيم C نفسه الذي يوجد في الميوغلوبين والهيموغلوبين. على أي حال يختزل حديد الهيم في السيتوكرومات بشكل عكوس ويؤكسد خلال فعالية الـ ETC. على عكس مجموعات الهيم في البروتينات الرابطة للأكسجين.

تختلف المجموعة البديلة للهيم A في السيتوكروم a بشكل بسيط عن الهيم C باحتوائها على مجموعة الفورميل وسلسلة جانبية طويلة من الأيزوبرين الكارهة للماء.



الشكل 6.7: رابط حديد – كبريت في البروتينات حديد – كبريت. يشمل كل من الكبريت العنصري وكبريت السيستئين في الرابط مع الحديد.

نظرية التناضح الكيميائي *Chemiosmotic Theory*

الطاقة اللازمة لتخليق رابط عالي الطاقة للـ ATP لا توجد عادة في الرابط الكيميائي، لكن في شكر آخر من الطاقة الكيميائية، وهو مدروج البروتون. تستخدم الطاقة الناتجة عن مرور إلكترونات من حالة طاقة حرة عالية إلى حالة طاقة حرة أخفض في ضخ البروتونات وفي توليد مدروج بروتوني، بذلك تتحول الطاقة الكيميائية الإلكترونية إلى طاقة تناضحية كيميائية.

يوجد ثلاث مقرات حيث تغير الطاقة الحرة يكون كافياً للقيام بالعمل على شكل ضخ بروتوني: المعقدات I وIII وIV:

- يتم توليد 3 ATP لكل زوج إلكترونات يقدم من قبل الـ NADH.
- يتم توليد 2 ATP لكل زوج إلكترونات يقدم من قبل الـ $FADH_2$.
- تعطي الأكسدة الكاملة للغلوكوز إلى CO_2 مردوداً ATP 36-38. ويحدد الاختلاف بالآلية المكوكية المستخدمة لنقل مكافئات الـ NADH المختزلة من الهيولى (انظر الزجيهة مع سبل أخرى لاحقاً).

نسبة P/O Ratio

إن نسبة P/O هي حساب مولات الـــ ATP المخلقة عند استهلاك مول أكسجين.

- الـــ NADH تنتج 3 ATP لكل زوج إلكترونات وبالتالي نسبة P/O هي 3.
- الـــ $FADH_2$ تنتج 2 ATP لكل زوج إلكترونات بالتالي لها P/O هي 2.
- الأغشية المرتشحة/على سبيل المثال (تلك التـــي يكون فيها نقل الإلكترون وفسفتة الـــ ATP غير مقترنة) لها نسبة P/O منخفضة لأن العديد من البروتونات تعود وتدخل المطرس المتقدري بسبل مستقلة عن الـــ ATPase.

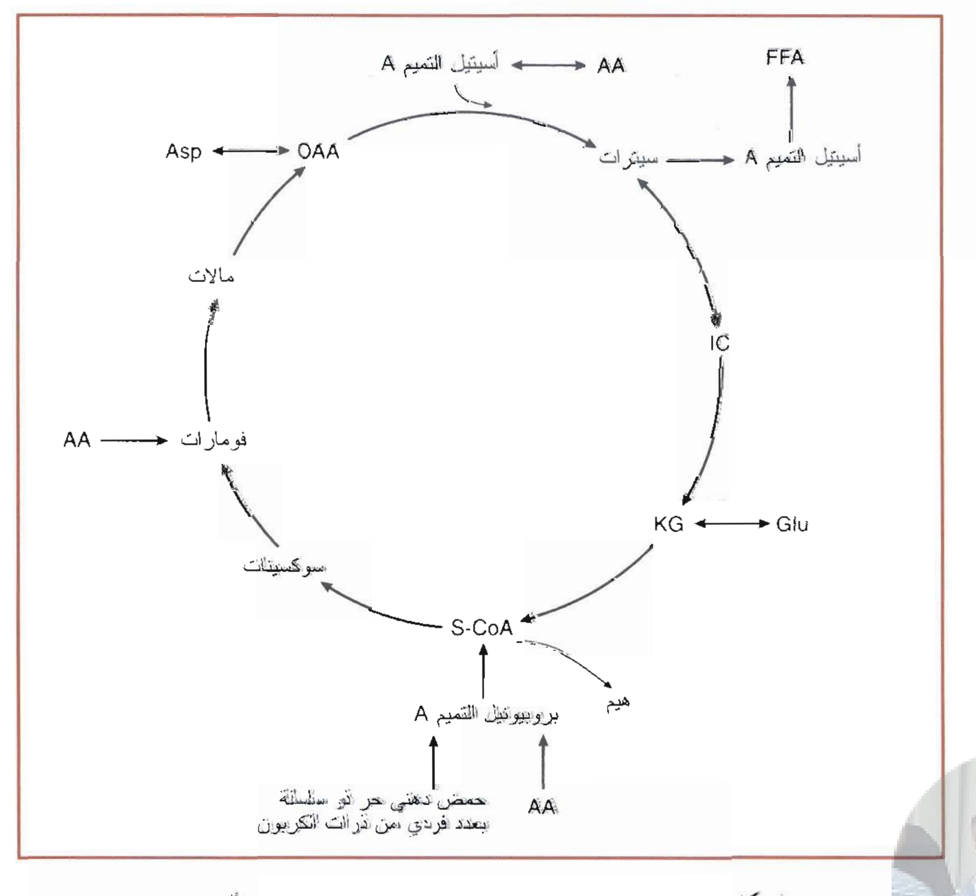
الوجيهة مع السبل الأخرى INTERFACE WITH PTHER PATHWAYS

حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

تتواجه حلقة حمض السيتريك مع سبل أخرى عديدة (الشكل 7.7). وهي تخدم ليس فقط لغاية أكسدة الهياكل الكربونية للحموض الأمينية لكن أيضاً كمصدر لطلائع سبل التخليق البيولوجي biosynthesis pathways.

إذا ارتفع تركيز السيترات أكثر من الحاجة لتوليد الطاقة بواسطة حلقة حمض السيتريك، فإنها تنقل إلى الهيولى، المكان الذي تحول فيه إلى أستيل التميم A والأوكزالوأسيتات بفعل السيترات لياز citrate lyase (انظر الفصل 10).

تدخل الهياكل الكربونية من نزع أمين deamination الحموض الأمينية على موقع أستيل التميم A أو α-كيتو غلوتارات أو السوكسينات التميم A أو الفومارات أو الأوكزالوأسيتات. أما بالنسبة لذرات الكربون التـــي تدخل حلقة حمض السيتريك على مواقع السوكسنيل التميم A أو الفومارات أو الأوكزالوأسيتات فإن هياكلها الكربونية يمكن أن تشارك في استحداث السكر ويصطلح على تسميتها المكونة للغلوكوز Glucogenic (انظر الفصل 12).



الشكل 7.7: تقاطع حلقة حمض السيتريك مع السبل الاستقلابية الأخرى.

يمكن لـــ α-كيتو غلوتارات والأوكزالوأسيتات أن تغادر الحلقة، وأيضاً عن طريق نقل الأمين، ليتم استخدامها في تخليق الهياكل الكربونية للحموض الأمينية غير الأساسية non-essential.

يمكن أن يغادر سوكسنيل التميم A الحلقة ليخدم كطليعة في تخليق البورفيرينات (انظر الفصل 12). ويمكن أن يشارك في استعمال الأجسام الكيتونية في الأنسجة الخلالية عن طريق الاستغناء عن مجوعة التميم A إلى الأسيتات. ويتشكل سوكسنيل التميم A من البروبيونيل التميم A، حصيلة أكسدة الحموض الدهنية فردية عدد ذرات الكربون وتقويض العديد من الحموض الأمينية.

تؤكسد دائماً ذرات كربون أستيل التميم A إلى الـــ CO_2 وطاقة ولا تشارك إطلاقاً الهياكل الكربونية في استحداث السكر. بالتالي لا يمكن استعمال ذرات كربون الحموض الدهنية لتخليق الغلوكوز، على الرغم من استخدام الحموض الدهنية لتحفيز هذا السبيل.

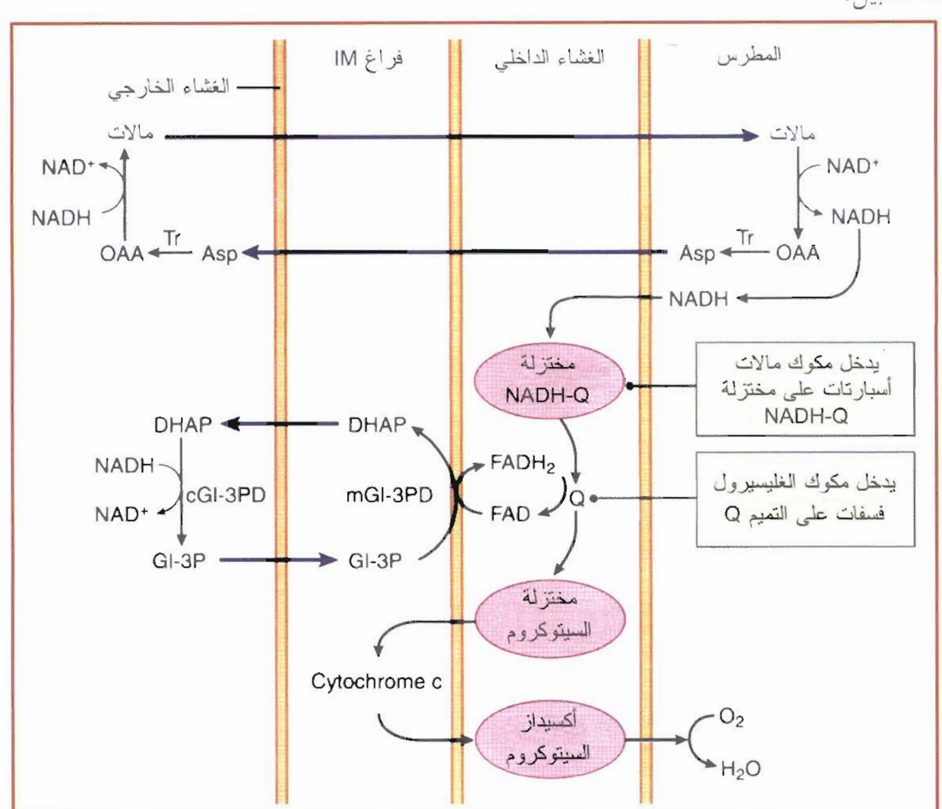
سلسلة نقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية

Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

إن لسلسلة نقل الإلكترون 3 متوسطات تتواجه مع سبل الاستقلاب الأخرى: NDAH و$FADH_2$ وADP.

وجيهات الـــ Interfaces NADH

تزويد الـــ NADH إلى سلسلة نقل الإلكترون يتم بشكل أساسي في المطرس المتقدري من حلقة حمض السيتريك، معقد نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase والأكسدة البائية β-oxidation. المصدر الثانـــي للـــ NADH في الهيولى، لكنها يجب أن تزود بشكل غير مباشر بآلية مكوكية shuttle mechanism لأن الغشاء المتقدري الداخلي كتيم للـــ NADH. يصطلح على تسمية المكوك الذي ينقل الـــ NADH إلى المتقدرة بمكوك المالات - أسبارتات (الشكل 8.7)، لأنه يعتمد على نواقل نوعية للمالات والأسبارتات في الغشاء المتقدري الداخلي.



الشكل 8.7: الآليات المكوكية للـــ NADH الهيولي. ينتج مكوك المالات — أسبارتات (الأعلى) NADH في المطرس للدخول إلى سلسلة نقل الإلكترون على مستوى مختزلة NADH–Q. ينتج مكوك الغليسيرول فسفات (الأسفل) الـــ $FADH_2$ في الغشاء الداخلي المتقدري بالتالي يدخل إلى سلسلة نقل الإلكترون على مستوى المعقد II عن طريق اختزال تميم الانزيم Q. Gl-3P = الغليسيرول-3 فسفات وcGl-3PD = نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات الهيولية، mGl-3PD = نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات المتقدرية، IM = داخل الغشاء، Tr= نازع الأمين.

- تختزل الأوكزالوأسيتات في العصارة الخلوية إلى المالات محددة الـ NAD^+ من NADH.
- تنقل المالات إلى المطرس المتقدري mitochondrial matrix وتعود وتؤكسد إلى الأوكزالوأسيتات، منتجة NADH في المطرس المتقدري.
- ينـــزع أمين الأوكزالوأسيتات وتتحول إلى الأسبارتات، التـــي تنقل إلى الهيولى بالتبادل مع الغلوتامات.
- تكتمل الحلقة المكوكية عن طريق نزع أمين الأسبارتات التـــي تتحول عائدة إلى الأوكزالوأسيتات، التـــي يمكنها أن تختزل مرة أخرى بالــ NADH الهيولى.
- كل التفاعلات في مكوك المالات — اسبارتات قابلة للعكس ويمكن أن تُعكس كي تزيد من NADH الهيولي تحت الشروط الشاذة التـــي تزيد تركيز الـــ NADH المطرسي (نقص الأكسجة).

علم الأنسجة HISTOLOGY

التركيب المتقدري Mitochondrial Composition

إن الغشاء الداخلي المتقدري بنيوياً ووظيفياً أكثر تعقيداً من الغشاء الخارجي. حيث يتركب من حوالي 80% بروتين وهو عالي الانتقائية في نفوذيته. وتتموضع سلسلة نقل الإلكترون بشكل كامل داخل ثنيات الغشاء الداخلي التي تسمى الثنايا crista، وهي البنى الأكثر بروزاً في الخلايا الفعالة استقلابياً. تعين نوعية مختزلة NADH-Q بفعل الــ DNA المتقدري، أما باقي المكونات الإنزيمية للغشاء الداخلي فإنها تعين من قبل الــ DNA النووي.

وجيهة الـــ $FADH_2$ Interface $FADH_2$

تزويد $FADH_2$ إلى سلسلة نقل الإلكترون يُستمد بشكل أولي من حلقة السيتريك والأكسدة البائية. بينما المصدر الثانـــي للـــ $FADH_2$ الذي يتم التزويد به من الهيولى بآلية مكوكية ثانية وهي مصممة لنقل الإلكترونات من الـــ NADH المتولد من منشأ هيولي، ويصطلح تسميتها بمكوك الغليسيرول فسفات *glycerol phosphate shuttle* (انظر الشكل 8.7) لأنه يعتمد كلا الشكلين الهيولي والمتقدري من نازعة هيدروجين الغليسيرول فسفات (GPDH).

- يستخدم الـــ NADH من قبل الشكل الهيولي للـــ GPDH لاختزال ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات dihydroxy-acetone phosphate (DHAP) إلى الغليسيرول-3 فسفات.
- بعدها ينتشر الغليسيرول-3 فسفات إلى الفـــراغ داخل الغشاء.
- تؤكسد الـــ GPDH المتقدرية المتموضعة في الغشاء المتقدري الداخلي الغليسيرول-3 فسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات مع نقل إلكترونات إلى الـــ $FADH_2$. يتموضع FADH2 هذا داخل الغشاء ويمنح إلكتروناته مباشرة إلى تميم الانزيم Q عبر المعقد II.

إزفاء ADP/ATP Translocation ADP/ATP

يملك ADP إمكانية الوصول إلى سنتاز الـــATP فقط من الجانب المطرسي للغشاء الداخلي. ولهذا السبب يجب أن ينقل الـــ ADP الهيولي إلى المطرس بفعل انزيم ADP-ATP ترانسلوكاز ATP/ADP translocase. هذا الناقل الغشائي يعمل بالانتشار التبادلي الميسر (النقل التعاكسي antiport). وهو نوعي لـــ ADP وATP بالتالي تبادل ATP والـــ ADP مقترن بإحكام.

الأمراض ذات العلاقة
RELATED DISEASES

حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

إن الدور الحاسم والمركزي لحلقة حمض السيتريك في الاستقلاب تم تأكيده من حقيقة أنه هناك أعواز لبضعة إنزيمات معينة في هذا السبيل المعقد. وأي عوز في أي من إنزيمات حلقة حمض السيتريك سوف يكون إما متنافراً incompatible مع الحياة أو سيؤدي إلى اعتلال عضلي متقدري mithondrial myopathy يضعف استقلاب الطاقة.

تم تأكيد أهمية حلقة حمض السيتريك في الاستقلاب عن طريق سم بيئي فعول Potent، الفلوروأسيتات fluroacetate. عدت ركيزة انتحارية suicide، لأنها تفعّل إلى الفلوروأسيتيل التميم A fluoroacetyl-CoA، الذي يمكن أن يخضع للتكثف مع الأوكزالوأسيتات لينتج الفلوروسيترات fluorocitrate، وهو مثبط فعول للأكونيتاز aconitase. يحصر هذا التثبيط أي تحويل للسيترات إلى ايزوسيترات، بذلك يمنع أي فعالية لحلقة حمض السيتريك. يتشكل الفلوروأسيتات في بعض النباتات

بعد قبط الفلور من الماء أو الهواء أو التربة. ينتج هذا في تسمم العاملين في الحقول والمواشي. يدخل الفلوروأسيتات أيضاً المباءات المائية aquatic ecosystems بسبب تدرك الغلاف الجوي للهيدروفلوروكربون إلى الفلورو أسيتات. يستخدم بالأساس بشكله المنقى كمبيد للقوارض، وقد منع استخدام هذا المركب من التداول بسبب سميته الشديدة.

الجدول 1.7: فعل مثبطات مختلفة للـــ ATP سنثاز

المثبط	نمط الفعل	مقر التثبيط
روتينون، أموباربيتال، (أميتال) (باربيتال)	تحصر نقل الالكترون	NADH-Q مختزلة
أنتيمايسين (صاد حيوي)	تحصر نقل الالكترون	مختزلة سيتوكروم
سيانيد، أزيد، كربون وحيد الأكسيد	تحصر نقل الالكترون	سيتوكروم أكسيداز
أوليغومايسين	تحصر جريان الالكترون عبر الـــ ATP سنثاز	ATP سنثاز
دينتروفينول	تفك اقتران اصطناع الـــ ATP من نقل الالكترون	مقر لا نوعي
أتر اسيتيلوزيد	تثبط تبادل الـــ ATP و ADP	ATP و ADP ترانسلوكاز

سلسلة نقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية

Electron Transport Chain and Oxidation Phosphorylation

تحدث الشذوذات المترافقة مع سلسلة نقل الإلكترون والفسفتة التأكسدية بسبب أعواز إنزيمية موروثة أو أدوية أو سموم (الجدول 1.7).

العيوب الموروثة Inherited defects

الاعتلال العصبـــي البصري الموروث

Leber's hereditary optic neuropathy

تنقص طفرة في الـــ DNA المتقدري فعالية المعقد I (مختزلة NADH-Q). تتميز بفقدان الرؤية المركزية والعمى blindness لاحقاً وينجم هذا عن تنكس degeneration العصب البصري optic nerve.

فاكات الاقتران Uncouplers

يمكن أن تحمل الحموض العضوية أليفة الشحم مثل ثنائي نتروفينول dinitrophenol والبنتاكلوروفينول pentachloro- phenol البروتونات عبر الغشاء المتقدري بفعالية، بدارة مدروج بروتون قصيرة short ciruiting عبر الغشاء بمقرات بعيدة عن معقد سنثاز الـــ ATP. بما أن ضبط التنفس يعتمد على كمال جريان البروتون عبر معقد سنثاز الـــ ATP، فيفقد الاقتران المحكم بين سنثاز الـــ ATP وجريان الإلكترون.

تسمح فاكات الاقتران بجريان غير منظم للإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون إلى الأكسجين. ولأنه يتم تناقص جريان البروتونات عبر معقد الـــ ATP سنثاز، فإن نسبة P/O تناقص. والطاقة التـــي يمكن أن تلتقط في الرابط عالي الطاقة في الـــ ATP يتم فقدانها بشكل حرارة، مسببة فرط حرارة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

ترياق السيانيد Cyanide Antidotes

يعود الفعل المثبط للسيانيد على نقل الإلكترون إلى ارتباطه المحكم بأيونات النحاس في أكسيداز السيتوكروم cytochrom oxidase. بما أن هذا السم يحصر الخطوة الأخيرة في سلسلة نقل الإلكترون، فلا يوجد ترياق فعال يمكنه تخطي هذا الحصر. يهدف الترياق الوحيد الفعال لإزالة السيانيد cyanide بواسطة النترات Nitrate (تحرض تشكل الميتموغلوبين ليرتبط مع السيانيد) أو الثيوسلفات thiosulfate (التي تسرع تحول السيانيد إلى ثيوسلفات الأقل سمية). بشكل عام تشمل المعالجة استعمال كلا المركبين.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

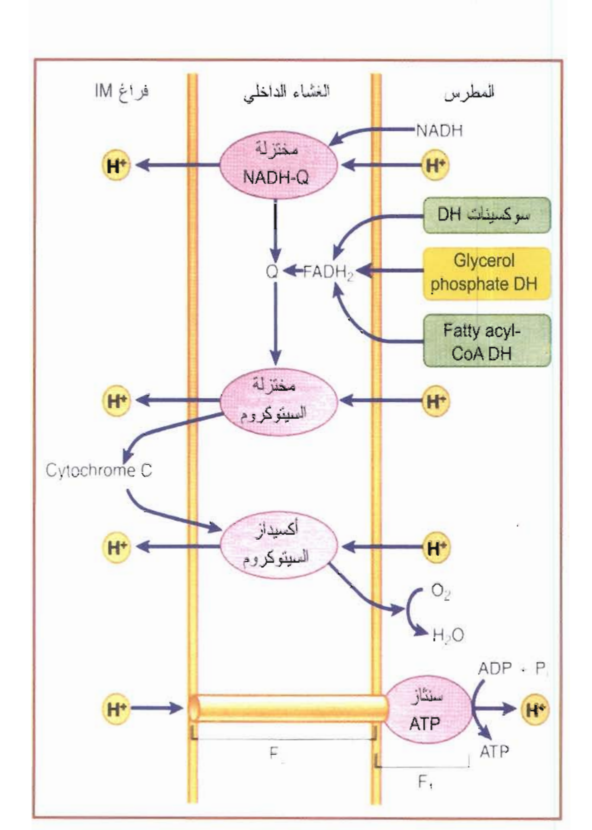
التسمم بالبنتاكلوروفينول Pentachlorophenol Poisoning

البنتاكلوروفينول هو مادة حافظة للخشب أليفة للشحم طيارة volatile وهي تمتص مباشرة عبر الرئتين. بما أنها تفك اقتران الفسفتة التأكسدية من سلسلة نقل الإلكترون، يتم نقل الإلكترونات إلى الأكسجين بشكل غير منظم، مما يزيد مطلوبية dnamed الأنسجة الماسة للأكسجين بشكل كبير. فأي طاقة تم إلتقاطها على شكل ATP من مدروج البروتون فإنها تتحرر كحرارة، مسببة فرط حرارة قاتل محتمل. لا يوجد هناك ترياق نوعي للتسمم بالبنتاكلوروفينول.

حاصرات نقل الإلكترون

Electron Transport Blockers

يحصر العديد من الأدوية والسموم سلسلة نقل الإلكترون في مقرات مختلفة. يثبط كل من الروتينون Rotenone، وهو مضاد حشري insecticide، والأموباربيتال amobarbital (أميتال Amytal) هو مركب باربيتوري barbiturate المعقد I. يمكن أن يتم تجاوز هذا التثبيط عن طريق إضافة السوكسينات، بما أن إلكتروناتها تدخل سلسلة ETC على تميم الانزيم Q (coenzyme Q) بعد الحصر (الشكل 9.7).



الشكل 9.7: مثبطات تخليق ATP. IM الغشاء الداخلي.

الأنتيمايسين Antimycin A، هو صاد حيوي، يثبط المعقد III. ولا يمكن أن يتم تجاوز هذا التثبيط بالسوكسينات، بما أنه مع التيار النازل downstream من تميم الانزيم Q، لكن هذا التثبيط يمكن أن يجاز بالأسكوربات Ascorbate، التـي يمكن أن تختزل السيتوكروم C مباشرة.

تختزل كل الحوامل صعداً من منطقة الحصر بدرجة عالية، وتصبح كل الحوامل نزلاً من منطقة الحصر مؤكسدة. بسبب الاقتران المحكم إلى ضبط التنفس، فإن حاصرات سلسلة نقل الإلكترون تنقص من تخليق الـ ATP.

تثبيط ATP/ADP ترانسلوكاز
ATP/ADP Translocase Inhibition

تثبيط ATP/ADP ترانسلوكاز بالأتراكتيلوسيد atractyloside، ذيفان نباتـي، يستنـزف إمداد الـ ADP في المطرس مع تحويلها إلى ATP. مع تباطؤ تخليق الـ ATP بسبب فقد الـ ADP، يبطيء ضبط التنفس أيضاً من جريان الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون. إضافة فاك الاقتران uncoupler مثل الـ DNP سيسمح بنقل الإلكترونات والبدء باستهلاك الأكسجين.

تثبيط معقد الـ ATP سنثاز
ATP Synthase Complex Inhibition

يحصر الصاد الحيوي الأوليغومايسين جريان البروتون عبر معقد الـ ATP سنثاز. ويؤدي ذلك إلى حصر تخليق الـ ATP وبدوره جريان الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون. كما هو في حالة تثبيط الأتراسيلوسيد، فإن إضافة الـ DNP يفك اقتران ضبط التنفس ويسمح بنقل الإلكترون والبدء باستهلاك الأكسجين.

MOHAMED KHATAB

8 استحداث السكر واستقلاب الغليكوجين
Gluconeogenesis and glycogen metabolism

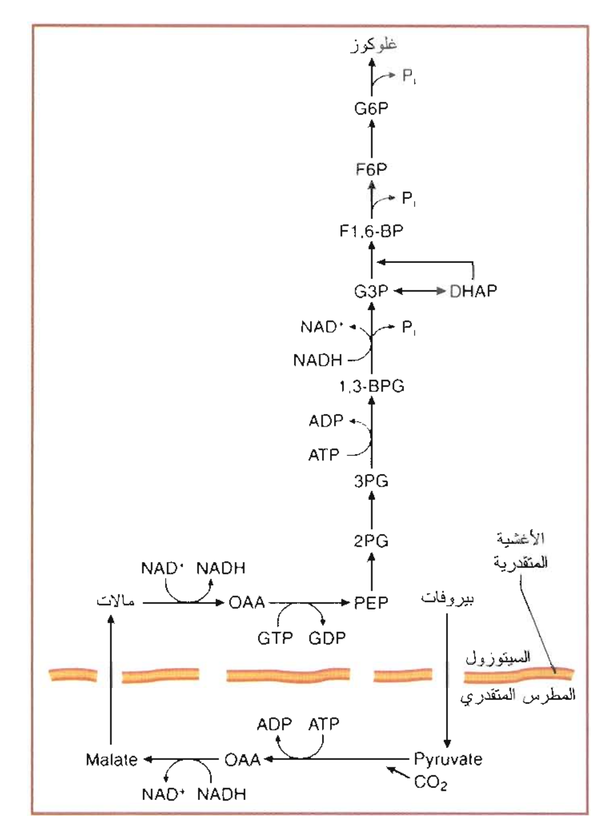
المحتويات

خطوات تفاعل السبيل
PATHWAY REACTION STEPS

استحداث السكر–الأوكزالوأسيتات إلى الغلوكوز
Gluconeogenesis-Oxaloaetate to Glucose

استحداث السكر هو سبيل ابتنائي anapolic pathway يخلق الغلوكوز من طلائع غير غلوكوزية (اللاكتات lactate والحموض الأمينية amino acids والغليسيرول glycerol). بما أن هذه الطلائع غير الغلوكوزية يجب أن تحرك وتنقل إلى الكبد، فإن مصدر الغلوكوز هذا لا يملك الاستجابة السريعة الموجودة عند تحريك الغليكوجين (غطيت لاحقاً بتفصيل أكثر).

إن سبيل استحداث السكر ليس اعتكاس reversal بسيط لتحلل السكر glycolysis (الشكل 1.8). يوجد ثلاث خطوات في تحلل الغلوكوز متعذرة العكس طاقياً energetically irreversible: الهسكوكيناز hexokinase والفسفوفركتوكيناز phosphofructokinase (PFK) وكيناز البيروفات pyruvate kinase. فسبيل استحداث السكر يتكون من مزيج من ستة إنزيمات مطلوبة لتجاوز bypass هذه الخطوات الثلاث متعذرة



الشكل 1.8: سبيل استحداث السكر.

العكس، بالإضافة إلى باقي خطوات تحلل السكر القابلة للعكس reversible.

مجازة كيناز البيروفات Bypass For Pyruvate Kinase (الفسفوإينول بيروفات إلى البيروفات)
phosphoenolpyruvate → pyruvate

كربوكسيلاز البيروفات Pyruvate Carboxylase. كرسلة carboxylation البيروفات تنتج الأوكزالوأسيتات. يتطلب هذا تفاعل طاقة ويستعمل الـ ATP.

نازعة هيدروجين المالات (المتقدرية) Malate Dehydrogenase. ينتج اختزال الأوكزالوأسيتات المالات، التي يمكن أن تنقل خارج المتقدرة. تنقل هذه الخطوة بشكل متواقت هياكل الكربون والمكافئات المختزلة reducing equivalents إلى الهيولى لاستحداث السكر.

نقاط رئيسية عن استحداث السكر

- استحداث السكر ليس اعتكاس بسيط لتحلل السكر، حيث يجب أن تجاوز ثلاث خطوات متعذرة العكس في تحلل السكر
- يبدأ سبيل استحداث السكر في المتقدرة وينتهي في الهيولى، يستهلك 6 ATP لكل جزيء غلوكوز.
- ينظم استحداث السكر على خطوة كربوكسيلاز البيروفات، حيث يخدم أستيل التميم A حصيلة أكسدة الحموض الدهنية كمفعل تفارغي. ينظم تحلل السكر تبادلياً لتجنب الحلقات العبثية.
- تأتي الهياكل الكربونية من الحموض الأمينية واللاكتات والغليسيرول فقط وليس من أستيل التميم A.

نازعة هيدروجين المالات (الهيولي) Malate Dehydrogenase (Cytoplasmic). إن أكسدة المالات في الهيولى تجدد الأوكزالوأسيتات والنيكوتناميد أدينين ثنائي النيكليوتيد (NADH). والأخيرة مطلوبة لخطوة التفاعل الثامن (نازعة هيدروجين غليسيرألدهيد-3-فسفات: انظر لاحقاً).

الفسفوإينول بيروفات كربوكسي كيناز PEPCK Phosphoenolpyruvate carboxykinase. ينتج الفسفوإينول بيروفات من نزع كربوكسيل الأوكزالوأسيتات ويترافق بفسفتة باستخدام الغوانوزين ثلاثي الفسفات (GTP) بدلاً عن ATP.

مجازة Bypass for PFK (F1, 6-BP→ F6P)

الفركتوز 1,6 بيس فسفات fructose1,6 bis-phosphate. ينتج الفركتوز 6 فسفات (F6P) والفسفات العضوي من نزع فسفتة F1,6-BP.

مجازة الهكسوكيناز G6P إلى الغلوكوز
Bypass for hexokinase (G6P→ glucose)

غلوكوز 6 فسفتاز phosphatase. إن نزع فسفتة الغلوكوز 6 فسفات G6P تنتج الغلوكوز الحر الذي يمكن أن يتحرر إلى مجرى الدم.

استقلاب الغليكوجين ــ الغلوكوز 6-فسفات إلى ومن الغليكوجين

Glycogen Metabolism – Glucose 6-Phosphate to and from Glycogen

يخدم الغليكوجين الغاية الفريدة في تقديم مصدر سريع للغلوكوز. يختزن الكبد الغليكوجين ليقدم تعويضا سريعا لغلوكوز الدم خلال الصيام during fasting. تختزن العضلات والأنسجة الأخرى الغليكوجين كمصدر للغلوكوز داخل الخلوي لتتم أكسدته من أجل الطاقة. كما لوحظ أعلاه يقدم استحداث السكر مصدر متأخر للغلوكوز. حيث متطلبات تحريك الحموض الدهنية الحرة (FFA) والحموض الأمينية تؤخر أي تزويد معتد به للغلوكوز من استحداث السكر لعدة ساعات.

يكتنف تخليق الغليكوجين (تكون السكر) خلق طليعة precursor مفعلة ومن ثم ربط الطليعة إلى المكثور الخطي النامي ويتحقق التفرع عن طريق إعادة وصل مقاطع قصيرة من نهاية المكثورات الخطية. كذلك تحلل الغليكوجين على نفس المنوال بسيط نسبياً، فيتطلب فقط انزيم واحد لتحرير معظم الغلوكوز من الغليكوجين: وانزيم ثانٍ لنزع السكر المتفرع (انظر الشكل 5.8).

ثلاث تفاعلات تخلق معط الغلوكوز اليوريدين ثنائي الفسفات (UDP) ــ غلوكوز
Three Reactions Create the Glucose Donor Uridine Diphosphate (UDP)-Glucose

الفسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase. الغلوكوز

6 فسفات G6P يتحول إلى الغلوكوز 1 فسفات GIP بتفاعل قابل للعكس.

UDP- غلوكوز بيروفسفوريلاز UDP-Glucose Pyro-phosphorylase. يؤستر الـ G1P مع اليوريدين ثلاثي الفسفات UTP لينتج UDP- غلوكوز والبيروفسفات.

البيروفسفتاز Pyrophosphatase. ينتج هذا التفاعل متعذر العكس الفسفات غير العضوي ويمد بالقوة الدافعة لتخليق الغليكوجين.

يستخدم تفاعلين الـ UDP -غلوكوز لبناء الغليكوجين
Two Reactions Use UDP-Glucose to Build Glycogen

سينثاز الغليكوجين Glycogen Synthase. تنقل وحدات الغلوكوز من الـ UDP-غلوكوز على شكل ارتباط α-4,1 إلى الكربون المطرافي -4 لسلسلة الأميلوز الموجودة. بما أن UDP يتحرر من الكربون 1، فالبنية الحلقية لثمالة الغلوكوز المضافة حديثاً يحافظ عليها مغلقة في شكل حلقة (لا مختزلة nonreducing).

الانزيم المفرع Branching Enzyme. مع نمو المكثور الخطي، يتم نزع 7 ثمالات مطرافية terminal من سلسلة الأميلوز ذات الـ 11 ثمالة، يعاد ارتباطها برابط α-6,1 ليشكل نقطة تفرع. والفروع تكون عادة 4 ثمالات على الأقل من نقطة التفرع السابقة.

تفاعل واحد يزيل بلمرة الغليكوجين لينتج G1P
One reaction depolymerizes glycogen to produce G1P

فسفوريلاز الغليكوجين glycogen phosphorylase. يشطر الرابط الغليكوزيدي α-4,1 مع الفسفات غير العضوي لينتج موحودات الغلوكوز 1 فسفات. الفسفوريلاز البيريدوكسال يتطلب 5-فسفات pyridoxal 5-phosphate كتميم العامل.

يحفز انزيم واحد تفاعلين لإزالة تفرع الغليكوجين
One Enzyme Catalyzes Two Reactions to Debranch Glycogen

يحتوي هذا الانزيم ميدانين وظيفيين functional domains، ناقلة الغلوكوزيل glucosyltransferase الغلوكوزيداز glucosidase، والتي تزيل الفروع في الغليكوجين.

ناقلة قليل الغلوكان 1,4→1,4 (ناقلة غلوكوزيل) Oligo1,4→1,4 glucan transferase (glucosyltransferase). توقف الفسفوريلاز 4 ثمالات غليكوزيل من نقاط التفرع، منتجة بنية تدعى ديكسترين محدود. لكل نقطة تفرع فرعين من ثمالات رباعية الغليكوزيل. تحرك ناقلة الغليكوزيل Glucosyltransferase ثلاث ثمالات غليكوزيل من فرع واحد إلى نهاية الفرع الآخر.

الغلوكوزيداز-α-1,6 (أميلو-1,6- غلوكوزيداز) α-1,6-Glucosidase (amylo-1,6-Glucosidase). تتحرر ثمالة الغليكوزيل الباقية كغلوكوز حر. بذلك يتحرر حوالي 80% من الغلوكوز من الغليكوجين على الشكل الفعال، غلوكوز -1 فسفات.

تفاعل واحد يحول G1P عائداً إلى G6P
One Reaction Converts G1P Back to G6P

الفسفوغلوكوموتاز phosphoglucomutase. تتحول الـ G1P بينياً interconverted وبحرية من وإلى الـ G6P في توازن قابل للعكس.

نقاط رئيسية عن استقلاب الغليكوجين

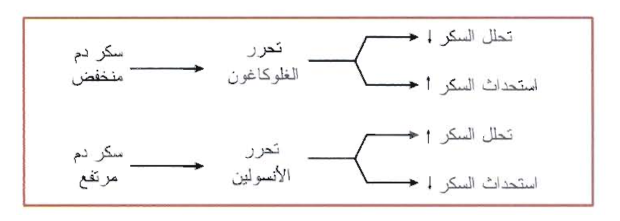
- يجري تخليق الغلكوجين وتدركه عبر الغلوكوز-1 فسفات الموجود بتوازن مع الغلوكوز-6 فسفات.
- يمكن أن يتفاعل الشكل D من مخلقة الغليكوجين بسرعة مع تغييرات مفاجئة في سكر الدم، وتتفعل تفارغياً مع الغلوكوز-6 فسفات.
- تسمح بنية الغليكوجين عالية التفرع بتحرير سريع للغلوكوز، لأن الفسفوريلاز تعمل على الثمالات المطرافية.
- بالإضافة إلى دور UDP-غلوكوز كطليعة في تخليق الغليكوجين فإنه يساعد في إزالة سمية detoxify حصيلة الفضلات waste products وكذلك الأدوية.
- يتم استهلاك رابطين عاليي الطاقة لكل جزيء غلوكوز يختزن في الغليكوجين.
- إن للفسفتة الموجهة بالـ AMP الحلقي تأثيرات منظمة مقلوبة على تخليق الغليكوجين (تثبيط) والفسفوريلاز (تفعيل)

التفاعلات المنظمة
REGULATED REACTIONS

تنظيم استحداث السكر
Regulation of Gluconeogenesis

بما أن لتحلل الغلوكوز glycolysis واستحداث السكر

اتجاهين متعاكسين، فإن استجاباهما للإشارات التنظيمية يجب أن تكون متعاكسة أو أنهما سيعملان ضد بعضهما في حلقات عبثية futile cycles، مثلاً الطاقة التـــي ستستخدم في تخليق منتج، تحلمه مباشرة بتفاعل يعكس بفعالية تفاعل التخليق البيولوجي. يشير التنظيم المتبادل إلى التنظيم المتناسق للسبل المتقابلة عن طريق الإشارة الاستقلابية نفسها metabolic signal (الشكل 2.8).

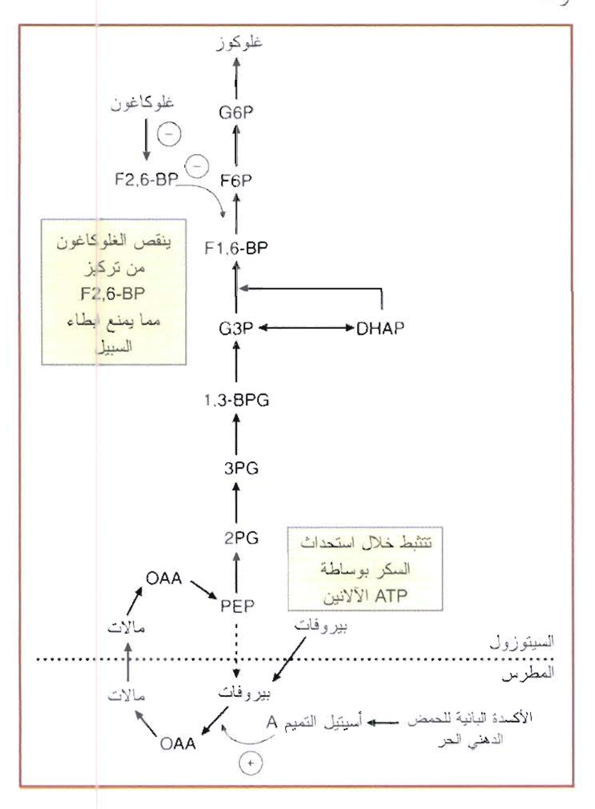


الشكل 2.8: التنظيم التبادلي لتحلل السكر واستحداث السكر

ينظم سبيل استحداث السكر بشكل أولي بواسطة تفاعل كربوكسيلاز البيروفات. يضبط هذا الانزيم دخول البيروفات إلى استحداث السكر، ويتطلب أستيل التميم A كمستفعل تفارغي إيجابـــي. هكذا عندما تحرك الحموض الدهنية لتقديم الطاقة لتخليق الغلوكوز، فإن أستيل التميم A الناتج عن الأكسدة البائية كإشارة كيميائية لزيادة هذه الخطوة الأولى في استحداث السكر (الشكل 3.8). التعبير المفرط overexpression بكربوكسيلاز البيروفات في الفئران يؤدي للإصابة بالداء السكري.

يحدث التنظيم أيضاً على تفاعل الفركتوز 6,1 بيس فسفات. من أجل تجنب الدورة العبثية مع تفاعل الـــ PFK خلال حالة الصيام، يقوم الغلوكاغون glucagon بخفض تراكيز الفركتوز 6,2 بيس فسفات. ويزيل هذا بشكل متواقت كل من تثبيط الفركتوز 6,1 بيس فسفات وتنبيه الـــ PFK بواسطة الـــ F2, 6-BP.

جريان الهياكل الكربونية لتخليق الغلوكوز إلى سبيل استحداث السكر يدعم عن طريق زيادة إمداد الحموض الأمينية من العضلات الهيكلية لتقدم كميات زائدة من الأوكزالوأسيتات. يمنع تثبيط نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase جريان ذرات كربون البيروفات إلى حلقة حمض السيتريك citric acid، التـــي بدورها تم تزويدها سلفاً بأستيل التميم A من تحريك الحموض الدهنية الحرة.



الشكل 3.8: تنظيم كربوكسيلاز البيروفات والفركتوز 6,1 بيس فسفات (F1, 6BP) خلال استحداث السكر

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

نسبة أنسولين/غلوكاغون Insulin/Glucagons

تنظم نسبة أنسولين/غلوكاغون استحداث السكر وتحلل الغليكوجين للمحافظة على سكر الدم. تنقص النسب العالية من تشكل الغلوكوز، والنسب المنخفضة تزيد من تشكل الغلوكوز.

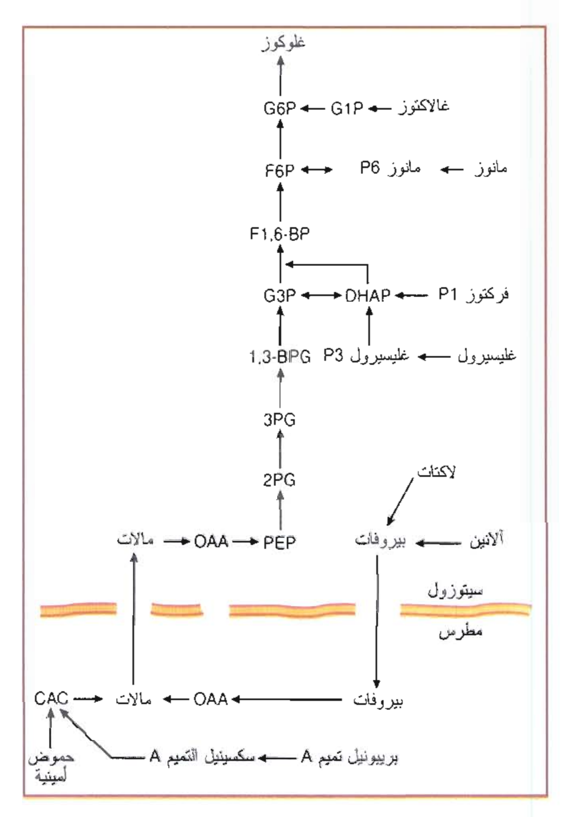
تنظيم استقلاب الغليكوجين

Regulation of Glycogen Metabolism

ينظم تخليق الغلوكوز بالعودة إلى كل من عدد جسيمات الغليكوجين (الجزيئات) ومعدل البلمرة.

تبدأ كل جزيئات الغليكوجين بمشرع Primer البروتين السكري، الغليكوجينين glycogenin. عندما تنفصل سينثاز الغليكوجين glycogen synthase التـــي تعمل على النهايات اللا مختـــزلة من مشرع الغليكوجينين ويتوقف التخليق. هذا المتطلب لتماس contact الغليكوجينين يحد من حجم جزيء

الغليكوجين ويمنع النمو غير المحدد indefinite growth. ويحدد العدد الإجمالي لجسيمات الغليكوجين بالتالي بعدد مشرعات الغليكوجينين.



الشكل 4.8: وجيهة استحداث السكر مع السبل الاستقلابية الأخرى

يحدد معدل البلمرة عن طريق فسفتة سينثاز الغليكوجين (الشكل 6.8). الشكل المفسفر، الشكل D (المعتمد)، هو الشكل الأقل فعالية، لكنه ليس غير فعال تماماً inactive – له فعالية قاعدية ويمكن أن ينبه بالغلوكوز-6 فسفات. لاحقاً يُزال فسفات سينثاز الغليكوجين إلى الشكل I (المستقل independent) والفعال كلياً، حتـى بتركيز منخفض من الغلوكوز 6-فسفات.

ينظم تحلل الغليكوجين عن طريق ضبط فعالية الغليكوجين فسفوريلاز.

تتفعل فسفتة الغليكوجين فسفوريلاز تحت تأثير الغلوكاغون، لإزالة ثمالات الغليكوزيل من النهايات اللا المختزلة لجسيمات الغليكوجين. يحول نزع الفسفات الانزيم إلى شكله غير الفعال.

يتم ضبط تبادلي لكل من تخليق الغليكوجين وتحلل الغليكوجين، حيث تسبب إشارة الـ AMP الحلقي (cAMP) تحريك الغلوكوز من الغليكوجين عن طريق التنظيم التبادلي لسينثاز الغليكوجين والفسفوريلاز.

ينبه إما الغلوكاغون (الكبد) أو الإيبينيفرين (الكبد والعضلة) ارتفاع مستويات cAMP الخلوية (انظر الفصل 5).

يفعل الـ cAMP كيناز البروتين A ليفسفر كل من السينثاز والفسفوريلاز، لكن بتأثيرين متعاكسين. تُعطِّل السينثاز في حين تفعل الفسفوريلاز.

عند ارتفاع مستويات الأنسولين وانخفاض مستويات الغلوكاغون والإيبينيفرين تنخفض مستويات cAMP داخل الخلوية. فيقود هذا إلى تفعيل البروتين فسفتاز 1 (PP1) protein phosphatase 1 التـي تنـزع فسفات كلا الإنزيمين، مفعلة السينثاز ومعطلة الفسفوريلاز (انظر الشكل 6.8).

المميزات الفريدة
UNIQUE CHARACTERISTICS

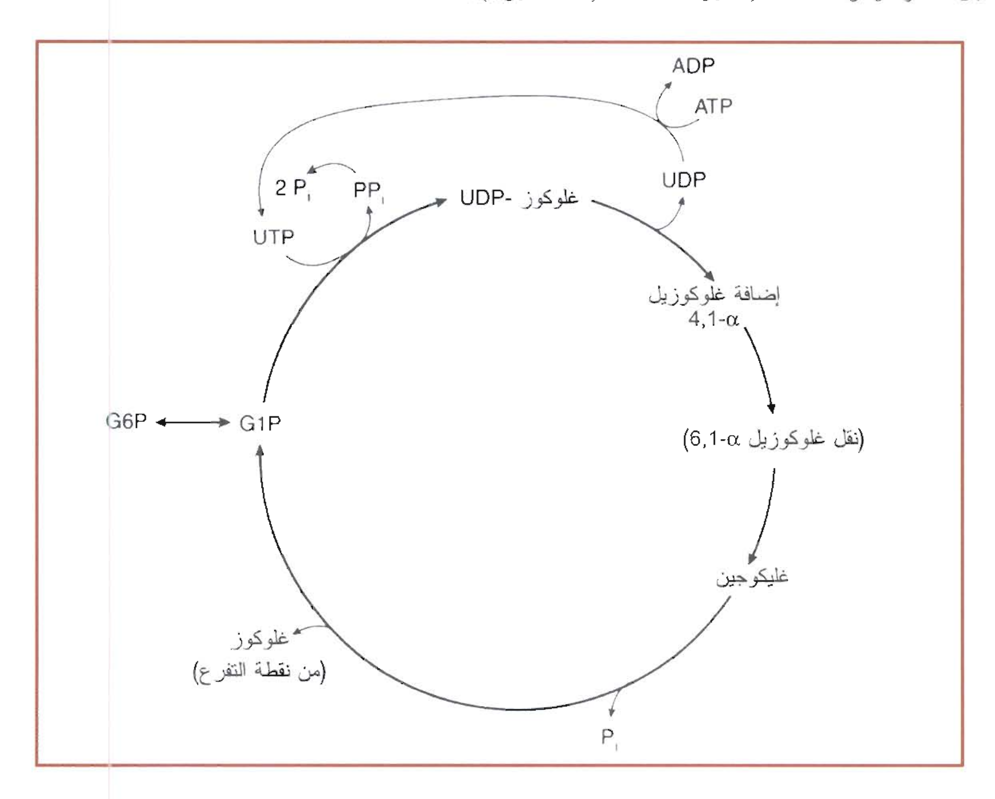
تكلفة طاقة استحداث السكر
Energy Cost of Gluconeogensis

يتطلب استحداث السكر ما مجموعه 6 روابط عالية الطاقة لتخليق الغلوكوز من البيروفات: 4 من الـ ATP (كربوكسيلاز البيروفات ونازعة هيدروجين 3-فسفوغليسيرات و2 من الـ GTP PEPCK.

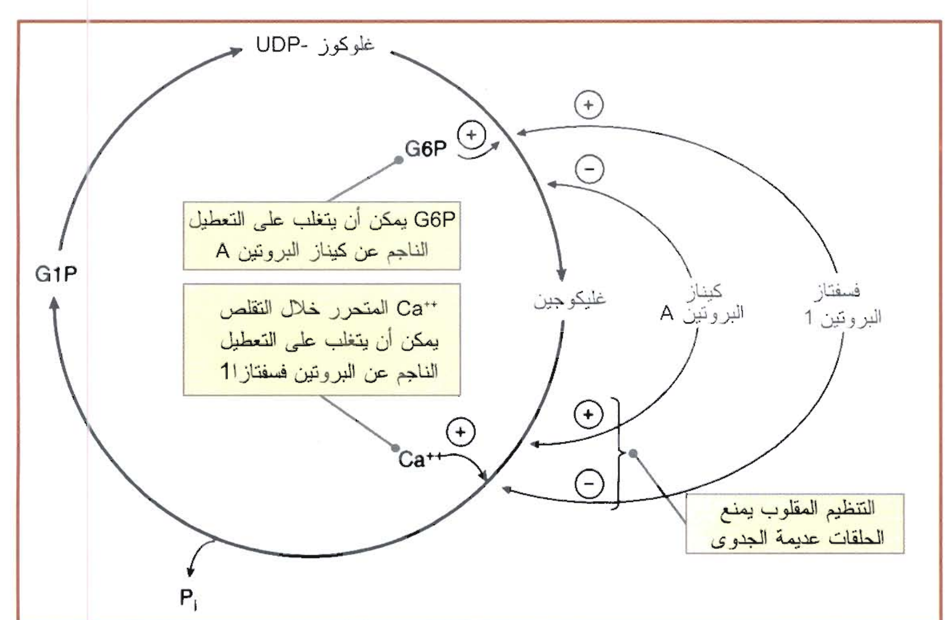
هياكل كربونية للغلوكوز
Carbon Skeletons for Glucose

بالرغم من أن أستيل التميم A (acetyl-CoA) الناتج من أكسدة الحموض الدهنية يقدم الطاقة لاستحداث السكر، فإنه لا يقدم الهياكل الكربونية اللازمة للتخليق الصافي الغلوكوز. يستقلب أستيل التميم A في حلقة حمض السيتريك. تتحرر ذرتـي كربون أستيل التميم A على شكل CO_2 خلال الحلقة، غير تاركة وراءها أي كربون متبقي لاستحداث

السكر. بينما تأتـــي هياكل الكربون فقط من الجزيئات التـــي يمكنها أن تتحول إلى الأوكزالوأسيتات (البيروفات والحموض الأمينية) أو ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات (الغليسيرول).



الشكل 5.8: سبل تخليق الغليكوجين وتحلل الغليكوجين



الشكل 6.8: تنظيم استقلاب الغليكوجين. يمكن أن تنبه تفارغياً سينثاز الغليكوجين المعطلة بفعل الـــ G6P، ويمكن أن تنبه الفسفوريلاز المعطلة (الشكل منـــزوع الفسفات) بأيونات الكلسيوم.

موضع الغلوكوز 6-فسفاتاز

Location of Glucose -6- Phosphatase

يوجد الـــ G6Pase فقط في الأنسجة التـــي تستحدث السكر والتـــي تحرر الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم: الكبد والكلية وظهارة المعي الصغير. تكون G6Pase غائبة في العضلة الهيكلية مما يمنع تحرير أي G6P حصيلة تحريك غليكوجين العضلة إلى مجرى الدم.

وظيفة بنية الغليكوجين المتفرع
Function of Branched Glycogen Structure

يخدم تفرع جزيء الغليكوجين وظائف عديدة: يزيد ذوبانه مقارنة مع الجزيء الخطي، ويزيد أيضاً من معدل كل من التخليق والتحطيم. مقر فعل كلا العمليتين هو النهايات اللا المختزلة. لاحظ بأن التفرع يحدث عن طريق تفاعل نقل وليس بلمرة.

تكلفة طاقة اختزان الغلوكوز كغليكوجين
Energy Cost of Storing Glucose as Glycogen

لكل جزيء غلوكوز يضاف إلى جزيء الغليكوجين يصرف رابطي فسفات عاليي الطاقة من الـ UTP.

الضبط التفارغي لمخلقة الغليكوجين تنظيم تساهمي
Allosteric Control of Glycogen Synthase Covalent Regulation

يستجيب بسرعة الشكل D من سينثاز الغليكوجين في كل من الكبد والعضلة إلى التغير في توافر الغلوكوز ويفعل تفارغياً بواسطة G6P (انظر الشكل 6.8). يسمح هذا باستنشاط reactivation مباشر عندما ترتفع تراكيز الغلوكوز بسرعة بعد الوجبة، حتـــى قبل تحرر الأنسولين من البنكرياس.

يمكن أن يفعل الشكل غير الفعال (منـــزوع الفسفات dephospho) من الفسفوريلاز في العضلة مؤقتاً بأيونات Ca^{++} التـــي تنبه مباشرة كينازالفسفوريلاز *b* (phosphorylase kinase *b*)، الانزيم الذي يفعل انزيم الفسفوريلاز (الشكل 7.8). إن تحرر الـــ Ca^{++} من الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum بواسطة التنبيه العصبـــي الذي يقلص الليف العضلي، ويقدم تفعيل الفسفوريلاز الغلوكوز عن طريق تحلل الغليكوجين (انظر الشكل 6.8).

نهايات الغليكوجين المختزلة مقابل النهايات اللا مختزلة
Glycogen Reducing End Versus Nonreducing Ends

بسبب بلمرة كل موحود غلوكوز جديد على موضع الكربون 1، تكون كل ثمالات السكر في جزيء الغليكوجين على شكل أسيتال حلقي cyclic acetal ، مما يجعلهم نهايات لا مختزلة. والنهاية الوحيدة التـــي يمكن أن تدعى النهاية المختزلة هي ثمالة الغلوكوز الملتصقة بالغليكوجينين، لأنها إذا حلمهت من الغليكوجينين، فإنها ستكون قادرة على الانفتاح على الكربون 1 وتخضع لتفاعل خزلدة redox لونـــي مع كاشف فهلنغ Fehling's reagent (انظر الفصل 2).

الوجيهة مع السبل الأخرى
INTERFACE WITH OTHER PATHWAYS

استحداث السكر Gluconeogenesis

لسبيل استحداث السكر عدة وجيهات مع السبل الأخرى (انظر الشكل 8.4). للحموض الأمينية المكونة للغلوكوز glucogenic (انظر الفصل 12).

اللاكتات Lactate

يقدم تحويل اللاكتات إلى بيروفات حوالي 30% من الغلوكوز لاستحداث السكر في الكبد. تدور cycled اللاكتات من العضلة الهيكلية وخلايا كريات الدم الحمراء إلى الكبد للتحول إلى الغلوكوز في عملية تعرف بحلقة كوري Cori cycle.

الألانين Alanine

الألانين هو حمض أمينـــي أولي يعطي ذرات الكربون اللازمة لاصطناع الغلوكوز عن طريق نقل الأمين إلى البيروفات. يخدم الألانين أيضاً دوراً جوهرياً في نقل نتروجين الحموض الأمينية من الأنسجة إلى الكبد للتخلص منها في حلقة اليوريا (انظر الفصل 12).

البروبيونيل التميم A Propionyl- CoA

إن البروبيونيل التميم A هو حصيلة أكسدة الحموض الدهنية ذات العدد الفردي من ذرات الكربون والمتفرعة وينتج أيضاً من عن طريق تقويض catabolism العديد من الحموض الأمينية. ويسمح تحويله إلى السوكسنيل التميم A، المتوسط في حلقة حمض السيتريك، بإنتاج المالات التـــي تنقل إلى

العصارة الخلوية وتتحول إلى الأوكزالوأسيتات.

الغليسيرول Glycerol

يتحرر الغليسيرول الحر من ثلاثي الغليسيريد في شروط الصيام أو المخمصة starvation بفضل تحريك الحموض الدهنية. تفسفت بفعل كيناز الغليسيرول، التي توجد فقط في الكبد، ليشكل الغليسيرول 3- فسفات. ونازعة هيدروجين الغليسيرول 3-فسفات glycerol 3-phosphate dehydrogenase تحول الغليسرول 3 فسفات إلى دي هيدروكسي أسيتون فسفات DHAP dehydroxy-acetone لاستحداث السكر.

DHAP

يتحول الفركتوز-1 فسفات خلال تقويض الفركتوز إلى الغليسيرألدهيد والـ DHAP.

المانوز 6- فسفات Mannose 6-Phosphate

يتحول الفركتوز 6-فسفات بينياً مع المانوز 6-فسفات (تتحول إلى GDP – مانوز، طليعة لثمالات المانوز والفركتوز في البروتينات السكرية glycoproteins).

الغالاكتوز Galactose

الغلوكوز 1-فسفات (G1P) هو الحصيلة النهائية لاستقلاب الغالاكتوز.

استقلاب الغليكوجين Glycogen Metabolism

تتواجه سبل استقلاب الغليكوجين مع تحلل السكر واستحداث السكر وسبيل استقلاب حمض اليورونيك uronic acid pathway.

الغلوكوز-1 فسفات Glucose 1-Phosphate

التبادل البينـي القابل للعكس بين G1P وG6P يمكن أن يقود الغلوكوز المتحرر خلال تحلل الغليكوجين إلى استحداث السكر أو تحلل السكر.

في العضلة، لا يمكن نزع فسفتة الـ G6P، بسبب فقدانها لانزيم الغلوكوز 6-فسفتاز glucose 6- phosphatase. بذلك فإنها توجه كاملاً عبر السبيل الحال للسكر لإنتاج الطاقة لتقلص العضلة muscle contraction.

في الكبد: يتحول G6P إلى الغلوكوز بفعل G6Pase ويتحرر إلى الدم.

ينتج أيضاً الـ G1P خلال استقلاب الغالاكتوز، مقدماً طريقاً إما للتخزين في الغليكوجين أو للتحول إلى الـ G6P (انظر الفصل 9).

اليوريدين ثنائي الفسفات –غلوكوز
Uridine Diphosphate-Glucose

يتشكل UDP الحمض الغلوكوروني -UDP glucoronic acid من الـ UDP– غلوكوز عن طريق أكسدة جزيء الغلوكوز. تتفاعل الـ UDP- غلوكورونات مع نواتج الفضلات الاستقلابية والأدوية، ينتج هذا متقارن conjugate ذواب في الماء يدعى الغلوكورونيد. تتشكل الغلوكورونيدات في الكبد وتطرح في الصفراء bile (مثل البيليروبين bilirubin والمورفين morphine والهرمونات الستيرويدية steroid hormones التي تطرح على شكل غلوكورونيدات glucuronides).

الحمض الغلوكوروني هو مصدر حمض الأسكوربي الميسر L-ascorbic acid عند معظم الثدييات mammals، عدا المقدمات primates (بما فيها البشر) والقبعة guinea pigs.

الأمراض ذات العلاقة باستحداث السكر واستقلاب الغليكوجين

RELATED DISEASES OF GLUCO-NEOGENESIS AND GLYCOGEN METABOLISM

نقص سكر الولدان مجهول السبب

Idiopathic Neonatal Hypoglycemia

إن للولدان حاجة حرجة لاستحداث السكر. ينقطع إمداد السكر من المشيمة placenta، ولا يوجد غلوكوز متوفر مباشرة من القوت. بما أن الدماغ يجب أن يكون له مصدر غلوكوز دائم من الدم، عند الولادة تفعل بشكل متواقت جينات إنزيمات تصنيع السكر gluconeogenic enzymes. أحياناً لا يحدث هذا التفعيل وبالتالي يجب أن يغذى حديث الولادة بمحلول الغلوكوز أو أنه سيتعرض لنقص سكر الدم.

الشكل 7.8: شلال تفعيل الغليكوجين فسفوريلاز. تنتج كل خطوة من الشلال تضخيم لأن حصيلة التفاعل هي أيضاً حفاز.

الجدول 1.8: أمراض اختزان الغليكوجين

الإنزيم المعوز	المظاهر الكيميائية الحيوية	المظاهر السريرية	بنيان الغليكوجين
عوز غلوكوز -6- فسفتاز (داء فون غيركه)	عدم القدرة على تحرير الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم. ينبه البناء المتزايد من الـ G6P إعادة تخليق معتدة (وتراكم) للغليكوجين عن طريق الشكل المعتمد من سينثار الغليكوجين على G6P.	ضخامة الكبد hepatomegaly، نقص سكر الدم الصيامي الوخيم ، حماض كيتون الجسم، فرط شحيمات الدم، فرط حمض حمض يوريك الدم، حماض لاكتيكي.	طبيعي
عوز غلوكوزيداز α-1,4 الجسيمات الحالة (داء بومبه)	ينتج في تراكم ترسبات deposits غليكوجين الجسيمات الحالة. هامة على هضم الجسيمات الحالة digestion في تقلب turnover الغليكوجين الطبيعي.	نقص الضغط hypotonia، تضخم القلب cardiomegaly، موت بعمر السنتين.	طبيعي
عوز الإنزيم المشذب (داء كوري)	تستخدم فقط فروع الغليكوجين الانتهائية لتنظيم سكر الدم، ويعوض استحداث السكر الفرق.	نقص سكر دم خفيف، ضخامة كبد تتناقص مع التقدم بالعمر.	سلاسل قصيرة التفرع متعددة (حد الدكسترين limit dextrins).
عوز الانزيم النفرع (داء اندرسن)	سلاسل أميلوبكتين طويلة جداً تسبب تشمع الكبد cirrhotic.	فشل قلبي أو كبدي مميت خلال سنتين.	غير طبيعي، سلاسل طويلة جداً عديدة مع بضعة فروع
عوز الغليكوجين فسفوريلاز العضلي (داء ماك آلادل)	حرمان سبيل تحلل السكر من الإمداد الجاهز من G6P من الغليكوجين.	معص عضلي، غياب الإنتاج اللاهوائي الطبيعي من اللاكتات خلال التمرين، كمية شاذة من الغليكوجين في العضلة.	طبيعي
عوز الغليكوجين فسفوريلاز الكبدي (داء هيرز)	تسبب تخزين الغليكوجين.	ضخامة كبد، نقص سكر الدم الخفيف.	طبيعي

أمراض تخزين الغليكوجين

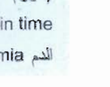
Glycogen storage diseases

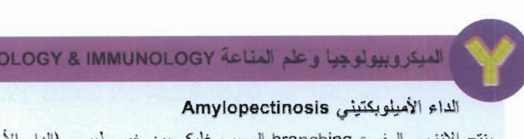
تؤدي الأعواز الجينية للإنزيمات المكتنفة في استقلاب الغليكوجين إلى شذوذات في كمية و/أو بنيان الغليكوجين في الأنسجة وإلى شذوذات استقلابية أخرى، مثل نقص سكر الدم، أو ضعف عضلي. أكثر هذه الأمراض خطورة هو دواء فون غيركه Von Gierk، الذي ينتج من عوز في G6Pase الضروري لتحرير الغلوكوز إلى مجرى الدم. ويمنع هذا الغلوكوز الناتج من إما تحلل الغليكوجين glycogenolysis أو استحداث السكر gluconeogenesis من التحرر من قبل الكبد. ويسبب نقص سكر الدم الناتج إلى تحرر زيادة من الحموض الدهنية الحرة free fatty acids مما يقود إلى فرط كيتون الجسم (الجدول 1.8).

الباثولوجيا PATHOLOGY

عوز غلوكوز-6- فسفتاز Glncose-6-phosphtase deficiency

يقود عوز غلوكوز-6-آفسفتاز (داء فون غيركه Von Gierke's disease) إلى داء اختزان الغليكوجين المترافق مع حماض لاكتيكي lactic acidosis. ويعاني المرضى أيضاً من حماض كيتوني ketoacidosis. فرط شحيمات الدم hyperlipidemia (الورم الأصفر للوتر tendon xanthomas)، زمن بروترومبين مطول prololnged prothrombin time (ناجم عن شذوذ في الصفيحات الدموية)، فرط حمض يوريك الدم hyperuricemia (النقرس gout).





الميكروبيولوجيا وعلم المناعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY

الداء الأميلوبكتيني Amylopectinosis

ينتج الإنزيم المفرع branching المعيب غليكوجين غير طبيعي (الداء الأميلوبكتيني)، يقود هذا نوبة مناعية ذاتية autommune على الكبد، والتي تنتج التشمع cirrhosis.

علم الأنسجة HISTOLOGY

هضم غليكوجين الجسيمات الحالة Lysosmal glycogen digestion

يمنع عوز غلوكوزيداز α-1,4 (α-1,4-glucosidase) (داء غليكوجيني معمم أو داء بومبه Pompe's disease) هضم غليكوجين الجسيمات الحالة، يخلق الغليكوجين أيضاً ويدرك إنزيمياً، يهضم بشكل مستمر في الجسيمات الحالة كجزء من تقلبها الخلوي الطبيعي.

9 سبل الكربوهيدرات الصغرى: الريبوز والفركتوز والغالاكتوز
Minor Carbohydrate Pathways: Ribose, Fructose, and Galactose

المحتويات

سبيل البنتوز فسفات
Pentose Phosphate Pathway

بالرغم من أن سبيل البنتوز فسفات لا يولد ATP، إلا أنه يلتقط الطاقة المفيدة على شكل الـ NADPH، التـي هي تميم إنزيمي للعديد من تفاعلات التخليق البيولوجية في الاستقلاب المتوسطي. يجب أن تولد الـ NADPH مباشرة من $NADP^+$، بسبب عدم وجود آلية للتحويل البينـي مع الـ NADH. إضافة إلى أنه مصدر جديد للريبوز ليستخدم في تخليق النوكليوتيدات. يحدث هذا السبيل بشكل كامل في العصارة الخلوية. (لاحظ أن السبل في هذا الفصل لم تجمع مع بعضها، لأنها تفتقد العلاقة الوظيفية الموجودة في الفصول السابقة).

خطوات تفاعل السبيل – غلوكوز-6 فسفات إلى الـ NADH والريبوز
Pathway Reaction Steps- Glucose 6-Phosphate to NADPH and Ribose

الفرع التأكسدي Oxidative Branch

ثلاث تفاعلات تنتج الريبوز 5- فسفات والـ NADPH (الشكل 1.9):

- *نازعة هيدروجين الغلوكوز 6-فسفات (G6PD) Glucose 6-phosphate dehydrogenase*: يؤكسد G6P إلى 6- فسفوغلوكونولاكتون مع اختزال الـ $NADP^+$ إلى NADPH.
- *اللاكتوناز Lactonase*: تؤكسد بعدها حلقة اللاكتون لتشكل حمض 6- فسفوغلوكونيك.
- *نازعة هيدروجين الفسفوغلوكونات 6- phosphogluconic dehydrogenase*: ينـزع تأكسدياً كربوكسيل oxidatively decarboxlated 6-فسفوغلوكونات لينتج الريبولوز 5- فسفات (Rb15P)، و CO_2 و NADPH آخر.

الفرع اللاتأكسدي Nonoxidative Branch

ينتـج الغليسيـرألدهيـد 3-فسفات (G3P) والفركتوز

6-فسفات (F6P) إما من إنتاج الريبوز أو من متوالية تفاعلات تحويل (داخلي) بينـــي لسكاكر ذات عدد ذرات كربون -3، -4، -5، -6، -7:

- *مصاوغة فسفوبنتوز phosphopentose isomerase*: يتصاوغ الريبولوز 5-فسفات ليشكل الريبوز 5-فسفات (R5P) كحصيلة نهائية.
- *الفسفوبنتوز إيبيميراز phosphopentose epimerase*: يتصاوغ صنوياً epimerized الريبولوز -5 فسفات ليشكل الكزيلولوز -5 فسفات (Xy5P).
- *ناقلة الكيتول transketolase*: (تحوي على التيامين بيرو فسفات thiamin pyrophosphate): تبادل الكربون-2 بين Xy5P (C5) وR5P (C5) ينتج الـ G3P (3C) والسيدوهيبتولوز 7-فسفات (7C) 7- sedoheptulose phosphate ناقلة.
- *ناقلة الألدول transaldolase*: تبادل كربون-3 بين الغليسيرألدهيد (3C) والسيدوهيبتولوز (7C) ينتج الإريتروز -4 فسفات (4C) erythrose 4-phosphate و(6C) F6P.
- *ناقلة الكيتول transketolase*: تبادل الكربون -2 بين Xy5P (5C) والإريتروز -4 فسفات (4C) ينتج الـ G3P (3C) و F6P (6C).

الشكل 1.9: سبيل البنتوز فسفات.

التفاعلات المنظمة ـ نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات

Regulated Reactions- Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase

يحدث التنظيم الوحيد في سبيل البنتوز فسفات على الانزيم الأول G6PD. فينظم التفاعل عن طريق إمداد الـــ $NADP^+$. عادة تكون تراكيز الـــ $NADP^+$ منخفضة جداً في الخلايا الكبدية (نسبة $NADP^+/NADPH$ 1 إلى 70)، فأي زيادة في التميم الإنزيمي تسمح للتفاعل هذه بالحدوث مباشرة.

المميزات الفريدة ـ إنتاج الـــ NADH أو الريبوز أو كليهما

Unique Characteristics- Production of NADPH or Ribose, or Both

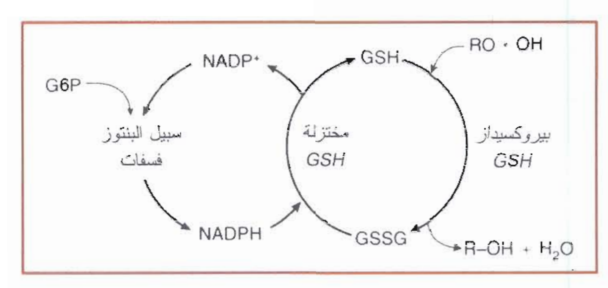
يدعى أيضاً سبيل البنتوز فسفات بتحويلة shunt الهكسوز وحيد الفسفات، وهو تحويلة من تحلل السكر صممت لتنتج إما الـــ NADH أو الريبوز أو كليهما. يعتمد اتجاه جريان المستقلبات على الحاجة للحصيلة النهائية.

إنتاج الـــ NADH فقط Production of NADPH only

تكشف الأنسجة التـــي تحوي الفعالية العظمى لسبيل البنتوز فسفات عن وظيفتها في إنتاج الـــ NADH للتخليق الأختزالي (انظر الشكل 1.9):

- الإرضاع الثديي lactating mammary: التخليق البيولوجي للحموض الدهنية.
- الغدد التناسلية Gonads وقشر الكظر adrenal cortex: تخليق الهرمونات الستيرويدية.
- الكبد: تخليق بيولوجي للحمض الدهنـــي والكوليستيرول
- خلايا الدم الحمر: اختزال الغلوتاتيون (GSH) (الشكل 2.9).

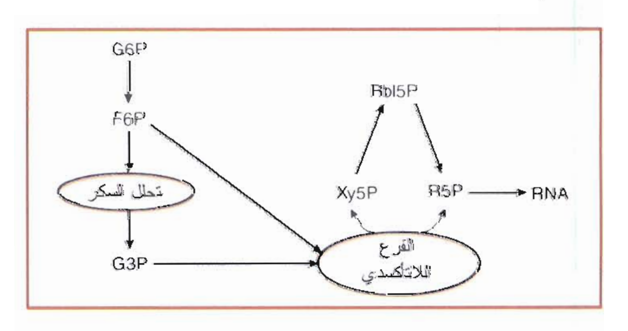
عندما يستهلك الـــ NADH فقط (و ليس الريبوز)، يعاد تدوير منتجات الفرع اللا تأكسدي إما عبر تحلل السكر المعكوس reversed إلى الـــ G6P أو عن طريق تحلل السكر إلى البيروفات. لا يتطلب تحويل الـــ G3P وF6P إلى الـــ G6P طاقة.



الشكل 2.9: دور الـــ NADH في تجدد الغلوتاتيون المختزل. GSH الغلوتاتيون.

إنتاج الريبوز فقط *Production of Ribose Only*

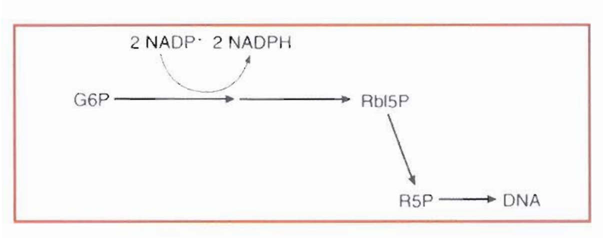
في الأنسجة التـــي تخلق الـــ RNA والـــ DNA بفعالية، مثلاً خلال انقسام الخلية cell division أو عند الاستجابة للهرمونات، يسحب الريبوز إلى سبل تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات ribonucleotides (انظر الفصل 14). لتسهيل هذا، يدخل الفركتـــوز 6-فسفات والغليسيـــرألدهيد 6- فسفات الفرع اللاتأكسدي مباشرة (وهذا يعنـــي أنه يتم تجاوز نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات) وتجري ذرات الكربون عبرها في الاتجاه المعاكس. فيتحول الـــ Xy5P الحصيلة إلى الـــ R5P عن طريق توازنه مع الـــ Rbl5P. تخليق الـــ RNA لا يتطلب الـــ NADH، لكن نحتاج له عندما يتحول الريبوز –RNA إلى الـــ DNA الديوكسي ريبوز (الشكل 3.9).



الشكل 3.9: إنتاج استثنائي للريبوز عبر الفرع اللاتأكسدي.

إنتاج كل من الـــ NADH والريبوز *Production of Both NADPH and Rribose*

في نسيج يخضع لتخليق فعال للـــ DNA، يسحب الريبوز إلى سبل تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات. التيوريدوكسين thioredoxin، تميم العامل في اختزال الريبونيكليوتيدات إلى الديوكسي ريبونوكليوتيدات، يتطلب الـــ NADH لإعادة تجدده (انظر الفصل 14). ينتج كل من NADH وR5P عندما يوجه الـــ G6P عبر الفرع التأكسدي مع جريان كل ذرات الكربون مباشرة إلى R5P، مجتازة بذلك الفرع اللاتأكسدي بشكل كامل (الشكل 4.9).



الشكل 4.9: الإنتاج المتوازن للـــ NADH والريبوز.

الوجيهة مع سبل أخرى ـــ تحلل الغلوكوز
Interface With Other Pathways- Glycolysis

يسمح التشكل القابل للعكس لمتوسطات السبيل الحال للسكر بجريان ذرات الكربون في أي اتجاه بين تحلل السكر والفرع اللاتأكسدي للسبيل.

الأمراض ذات العلاقة Related Diseases

عوز الـــ G6PDH (حساسية البريماكين)
G6PDH Deficiency (Primaquine sensitivity)

من وظائف الغلوتاتيون حماية الخلايا الحمر عن طريق كونه تميم عامل لبيروكسيداز الغلوتاتيون glutathione peroxidase (انظر الشكل 2.9). هذا التفاعل، الذي يعدل الهدروبيروكسيدات hydroperoxides، يؤكسد مجموعات التيول في الغلوتاتيون، يحولها إلى ثنائية السلفيد. توليد الشكل المختزل من الـــ GSH يتطلب الـــ NADH من أجل تثبيط تشكل البيروكسيد. تحفز بعض الأدوية إنتاج البيروكسيد، مثلاً تحرض الأدوية المضادة للملاريا مثل الكينون quinone، البريماكين premaquine تشكل البيروكسيد. إن المرضى الذين يعانون من عوز G6- D يعانون من المتوالية المخربة التالية:

1. أولاً، يرفع البريماكين تركيز البيروكسيدات في الخلايا الحمر.
2. يعمل بيروكسيداز الغلوتاتيون على تعديل البيروكسيدات، مما يولد الغلوتاتيون المؤكسد.

3. الغلوتاتيون المؤكسد، الذي عادة يختزل عائداً إلى شكل التيول الفعال بفعل مختزلة الغلوتاتيون glutathione reductase، يبقى في الشكل المؤكسد بسبب فقدان الــ NADH.
4. يستنـــزف الغلوتاتيون المختزل، سامحاً لجذور البيروكسيد بمهاجمة المكونات الخلوية (مثل الحموض الدهنية اللا المشبعة في الشحوم الغشائية والبروتينات الخلوية).
5. تنفصم أغشية الخلية المضعفة weakened، وتنحل خلايا الدم الـــحمراء — حالة تدعى باسم انحلال الدم hemolysis.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

انحلال الدم المحرض بالعدوى Infection- Induced Hemolysis

مصدر الإجهاد التأكسدي oxidative stress في خلايا الدم الحمراء داخلي وخارجي (أدوية drugs، ذيفانات toxins). خلال حدوث عدوى ما فإن العدلات المفعلة activated neutrophils والبلاعم macrophages تولد فوق الأكسيد superoxide وجذور البيروكسيد لتقتل العوامل المعدية infectious agents. سوف يقود التعرض لأنواع الأكسجين الفعال أيضاً إلى انحلال الدم في خلايا الدم الحمراء معوزة الــ G6PD.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

التأثيرات الجانبية لدابسون Dapson Side Effects

دابسون، دواء يستعمل لمعالجة العدوى بالمتفطرة الجذامية Mycobacerium leprae عند مرضى الجذام والتهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية pneuumocystis jiroveci. في مرضى نقص المناعة المكتسب (الإيدز) يمكن أن يحدث فقر دم انحلالي في هؤلاء المرضى عن طريق إنتاج البيروكسيدات والضرر التأكسدي التالي. يتضاعف حدوث فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعانون من عوز الــ G6PD، بسبب استنزاف للغلوتاتيون.

علم الأنسجة HISTOLOGY

أجسام هينز Heinz Bodies

يوجد لدى المرضى الذين يعانون من عوز الــ G6PD أجسام هينز في خلايا الدم الحمراء. أجسام هينز هي لزنة (تكدس) clumps من الهيموغلوبين المتمسخ الناتج عن التعرض إلى مستويات مؤكسدة عالية فتتأكسد مجموعات السلفهيدريل على الجزيئات المجاورة، فتتصل بروابط ثنائي السلفيد التساهمي. يمكن أن تسبب عملية الأكسدة ضرراً كافياً للغشاء الهيولي للكريات الحمراء مفضيته الى انحلال الدم.

نقاط رئيسية عن سبيل البنتوز فسفات

- مصدر الــ NADH والريبوز هو سبيل البنتوز فسفات، يستخدم الــ NADH في التخليق البيولوجي الاختزالي، ويستخدم الريبوز في تخليق النوكليوتيد.
- لسبيل البنتوز فسفات فرعان: الفرع التأكسدي، الذي ينتج الــ NADH والريبوز، والفرع اللا تأكسدي، الذي يستخدم تفاعلات النقل القابلة للعكس لينتج الفركتوز 6- فسفات والغليسيرألدهيد 3- فسفات، يمكن أن يعمل كل فرع بشكل مستقل أو أن يعمل الفرعان سوية.
- يحدد التركيز الخلوي للــ $NADP^+$ معدل دخول الغلوكوز إلى سبيل البنتوز فسفات، يتم إنتاج جزيئين من NADPH لكل جزيء غلوكوز يدخل الفرع التأكسدي.
- ناقلــة الكيتول هي انزيم يتطلب التيامين في السبيل اللا تأكسدي.
- تــنتج حساسية البريماكين من عوز نازعة هيدروجيــن الغلوكوز 6-فسفات، العرض الأولي لها هو فقر الدم الانحلالي الناتج من عدم القدرة على المحافظة على الغلوتاتيون المختزل.

استقلاب الغالاكتوز

Galactose Metabolism

يزود الغالاكتوز في القوت من منتجات الحليب التـــي تـــحوي ثنائي السكريد اللاكتوز. هضم اللاكتوز ينتج الغلوكوز والغالاكتوز، ينقل كل منهما عن طريق الوريد البابـــي الكبدي مباشرة إلى الكبد. يستقلب الغالاكتوز عن طريق تـــحويله مبدئياً إلى الغلوكوز 1-فسفات، الذي يستطيع أن يتحول إما إلى الغلوكوز 6-فسفات أو إلى الغليكوجين.

خطوات تفاعل السبيل ـ الغالاكتوز إلى الغلوكوز 1- فسفات

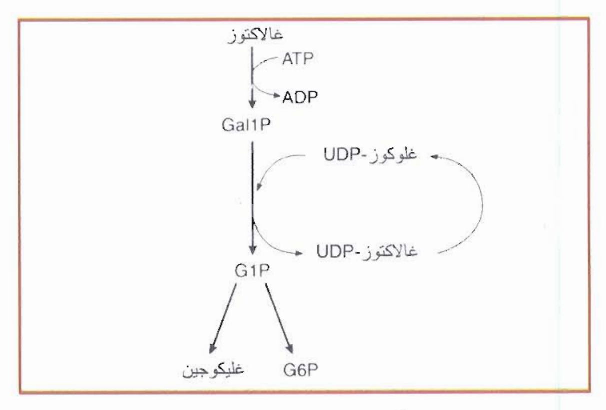
Pathway Reaction Steps - Galactose to Glucose 1- Phosphate

تحويل الغالاكتوز إلى G1P (الشكل 5.9)

الغالاكتوكيناز galactokinase: يفسفت الغالاكتوز بواسطة الــ ATP لإنتاج الغالاكتوز 1-فسفات.

الغالاكتوز 1- فسفات يوريديل — ترانسفيراز galactose 1-phosphate uridyl-transferase: يتم تبادل الغالاكتـــوز 1- فسفات مع UDP- غلوكوز لإنتاج UDP- غالاكتوز والغلوكوز 1-فسفات.

UDP-غالاكتوز 4-إيبيميراز UDP-galactose4-epimerase: يتحول الــ UDP- غالاكتوز إلى UDP- غلوكوز، ويمكن أن يخضع إلى تفاعل نقل مرة أخرى.



الشكل 5.9: سبيل الغالاكتوز.

التفاعلات المنظمة- لا تنظيم
Regulated Reaction- No Regulation

لا توجد خطوة تنظيم معروفة في تحويل الغالاكتوز إلى متوسطات غلوكوز glucose intermediates. يتم تحديد مصير الغلوكوز من الغالاكتوز القوتـــي، باتجاه إما تحلل السكر أو تكون السكر، عن طريق سبل تنظيم استقلاب الغلوكوز في الكبد.

المميزات الفريدة- متوسطات UDP-غلوكوز
Unique Characteristics – UDP -Glucose Intermediate

بالرغم من أن سبيل الغالاكتوز يشكل الـــ UDP-غلوكوز، إلا أنه لا يوجد تخليق صاف من هذا المتوسط، بسبب إعادة دورته. والنتاج الصافي لهذا السبيل هو تحويل مول من الغالاكتوز 1- فسفات إلى الغلوكوز 1- فسفات.

الوجيهة مع السبل الأخرى- سبيل البوليول
Interface with Other Pathways – Polyol Pathway

يمكن أن يختزل الغالاكتوز الحر بواسطة مختزلة الألدوز aldose reductase في سبيل البوليول إلى الغالاكتيتول galactitol (الشكل 6.9). إن سبيل البوليول منتشر بشكل كبير في الجسم بما فيه العدسات lenses، حيث تساهم في تشكيل الساد cataracts (انظر الأمراض ذات العلاقة أدناه) في كل الذين يعانون من الغالاكتوزيميا galactosemia ومن السكري.

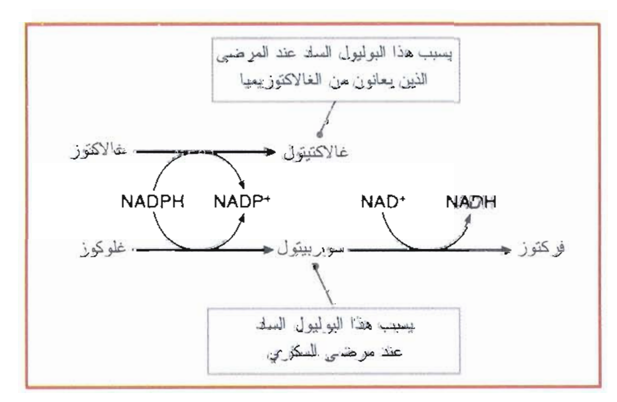
الأمراض ذات العلاقة Related Disease

الأعواز في إنزيمات سبيل الغالاكتوز تنتج مرضاً يدعى الغالاكتوزيميا، لأنه يقود إلى ارتفاع تركيز غالاكتوز الدم.

تنتج الغالاكتوزيميا التقليدية classic من عوزناقلة يوريديل الغالاكتوز 1-فسفات galactose 1-phosphate uridyl transferase. تميز عن طريق تراكم في كل من الغالاكتوز والغالاكتوز 1-فسفات (Gal 1P) في الدم والأنسجة. إن الـــ Gal1P سم خلوي ويسبب ضرراً كبدياً وعصبياً. يتحول الغالاكتوز أيضاً إلى الغالاكتيتول بفعل مختزلة الألدوز. تراكم الغالاكتيتول في العدسة يسبب كرباً تناضحياً وتأكسدياً osmotic and oxidative stress، يقود إلى الساد نتيجة لمسّخ وترُّسب غلوبولين العدسة (الشكل 6.9).

ينتج الشكل الثانوي من الغالاكتوزيميا نتيجة عوز الغالاكتوكيناز galactokinase . ما دام الـــ Gal 1P لا يرتفع، فلن يحدث ضرر كبدي أو عصبـــي، لكن سيحدث الساد بسبب ارتفاع غالاكتوز الدم.

بالرغم من عدم وجود علاقة بين الداء السكري والغلاكتوزيميا، يمكن أن يطور مرضى السكري ذوو الضبط السيئ المزمن الساد أيضاً. في هذه الحالة تقود زيادة غلوكوز الدم إلى زيادة فعالية سبيل البوليول مع إنتاج السوربيتول sorbitol.



الشكل 6.9: تحويل الغالاكتوز إلى الغالاكتيتول والغلوكوز إلى السوربيتول عن طريق سبيل البوليول.

استقلاب الفركتوز
Fructose Metabolism

يزود الفركتوز في القوت من الفاكهة، السكروز (سكر المائدة)، والعسل. ينتج الغلوكوز والفركتوز من هضم السكروز sucrose ، كل منهما ينقل عبر الوريد البابـــي الكبدي مباشرة إلى الكبد. ومن ثم يستقلب الفركتوز في سبيل معدل مشابه إلى الجزء الأول من تحلل السكر لينتج متوسطات تدخل النصف الأخير من تحلل السكر.

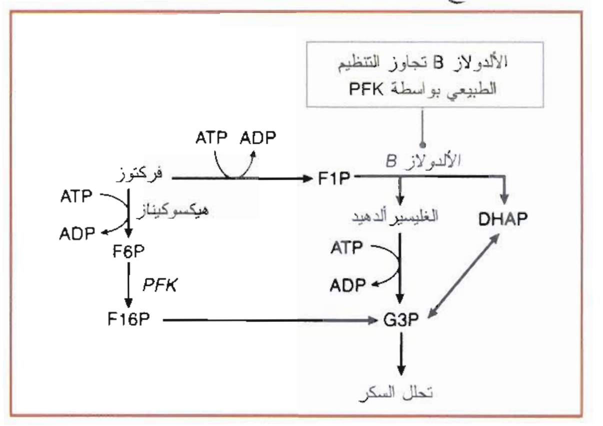
خطوات تفاعل السبيل – الفركتوز إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات والغليسير ألدهيد
Pathway reaction steps-fructose to dihydroxyacetone phosphate and glycealdehyde

إنتاج الغليسيرألدهيد 3-فسفات (الشكل 7.9)
glyceraldehydes 3-phosphate production

الفركتوكيناز fructokinase: يفسفر الفركتوز بالـــ ATP لينتج الفركتوز 1-فسفات (F1P).

الفركتوز 1-فسفات ألدولاز fructose 1-phosphate aldolase (ألدولاز B): ينتج شطر الألدول من F1P يعطي الـــ DHAP والغليسيرألدهيد.

التريوزكيناز triose kinase: يفسفر الغليسيرألدهيد من الـــ ATP لينتج الـــ G3P.



الشكل 7.9: سبيل الفركتوز.

تخليق الفركتوز Fructose Synthesis (انظر الشكل 6.9)

ينتج الفركتوز من الغلوكوز عن طريق سبيل البوليول في الحويصلات المنوية seminal vesicles، وهو يخدم كمصدر طاقة أولي للنطاف.

التفاعلات المنظمة – لا تنظيم
Regulated Reaction - No Regulation

لوحظ أن استقلاب الفركتوز لا تنظيم له. بذلك فإنه تنظيم الـــ PFK الطبيعي لتحلل السكر ويستطيع تسريع تخليق الدهن.

المميزات الفريدة – نوعية الألدولاز B
Unique Characteristics- Aldolase B Specificity

يوجد الفركتوكيناز مثل الغلوكيناز في الكبد. على عكس الهسكوكيناز والغلوكيناز، فإن تفسفت السكر يحدث على موضع الكربون 1. الألدولاز B النوعية في الكبد، تعمل على كل من F1,6-BP وF1P. في النسيج خارج الكبدي مثل العضلة أو النسيج الشحمي يفسفت الفركتوز إلى F6P بفعل الهكسوكيناز (انظر الشكل 7.9).

الوجيهة مع السبل الأخرى – السكاكر الأمينية في البروتينات السكرية والشحميات السكرية

الفركتوز 6-فسفات هو طليعة للسكاكر الأمينية في البروتينات السكرية والشحميات السكرية.

الأمراض ذات العلاقة Related Diseases

عدم تحمل الفركتوز الوراثي
Hereditary Fructose Intolerance

ينتج العوز في ألدولاز B عدم تحمل الفركتوز الوراثي، تؤدي زيادة الفركتوز 1-فسفات إلى ضرر في الكبد والكلية شبيه بما يشاهد عند زيادة الغالاكتوز 1-فسفات في الغالاكتوزيميا.

البيلة الفركتوزية الأساسية Essential Fructosuria

عوز الفركتوكيناز يفضي إلى حالة سليمة تتصف فقط بزيادة الفركتوز في الدم وفي البول.

نقاط رئيسية عن استقرب الغاكتوز والفركتوز

- تميز الغالاكتوزيميا التقليدية عن طريق ضرر الكبد والكلية وفي تطوير الساد.
- عدم تحمل الفركتوز التقليدي ينجم عن عوز في الألدولاز الكبدي، ألدولاز B، ويميز بضرر الكبد والكلية.

10 استقلاب الحمض الدهني وثلاثي الغليسيريد
Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

المحتويات

استقلاب الحمض الدهني
FATTY ACID METABOLISM

تتبلمر سلاسل الحموض الدهنية في الهيولى وتؤكسد في المطرس المتقدري mitochondrial matrix. وهذا يمنع تنافس التفاعلات الجانبية بين متوسطات السبيل ويسمح بتنظيم منفصل لكل من السبيلين. على أي حال، بما أن الطليعة لتخليق الدهن، أستيل تميم A، تنشأ في المطرس فإنها يجب أولاً أن تنقل إلى الهيولى لتضمينها إلى حمض دهنـــي. إن الحموض الدهنية الحرة التـــي تحرك يجب نقلها إلى المتقدرة لتخضع للأكسدة. يجب أن تُسبَق كل من السبل الاستقلابية للحمض الدهنـــي بعملية نقل. (لاحظ: لم يتم جمع سبل التخليق والأكسدة مع بعضها من أجل تسهيل المقارنة).

HISTOLOGY علم الأنسجة

استقلاب خلايا الدم الحمراء RBC Metabolism

لا تملك خلايا الدم الحمراء متقدرات وبالتالي لا تستطيع استخدام الحموض الدهنية للطاقة، وبالتالي فهي معتمدة كلياً على تحلل السكر اللا هوائي anaerobic كمصدر للطاقة.

خطوات تفاعل السبيل في اصطناع الحمض الدهني – أستيل التميم A إلى البالميتات
Pathway Reaction Steps in Fatty Acid Synthesis- Acetyl-CoA to Palmitate

مكوك أستيل تميم A (Acetyl CoA Shuttle)

أربعة تفاعلات تنقل أستيل التميم A من المطرس المتقدري إلى الهيولى (الشكل 1.10):

سنثاز السيترات citrate synthase: يتكثف أستيل التميم A (من الغلوكوز التالي للوجبة) مع الأوكزالوأسيتات ليشكل السيترات. تنقل عندها السيترات عبر الغشاء المتقدري إلى الهيولى.

انزيم شطر السيترات (**سيترات لياز citrate lyase**): يتم تجديد كل من أستيل التميم A والأوكزالوأسيتات من السيترات فـــي الهيولى بتفاعل يتطلب الـــ ATP وتميم الانزيم A.

نازعة هيدروجين المالات malate dehydrogenase: تختزل الأوكزالوأسيتات مع الـــ NADH لينتج المالات. يمكن أن تنقل المالات مباشرة عائدة إلى المتقدرة، أو يمكن أن تخضع إلى نزع كربوكسيل تأكسدي oxidative decarboxylation

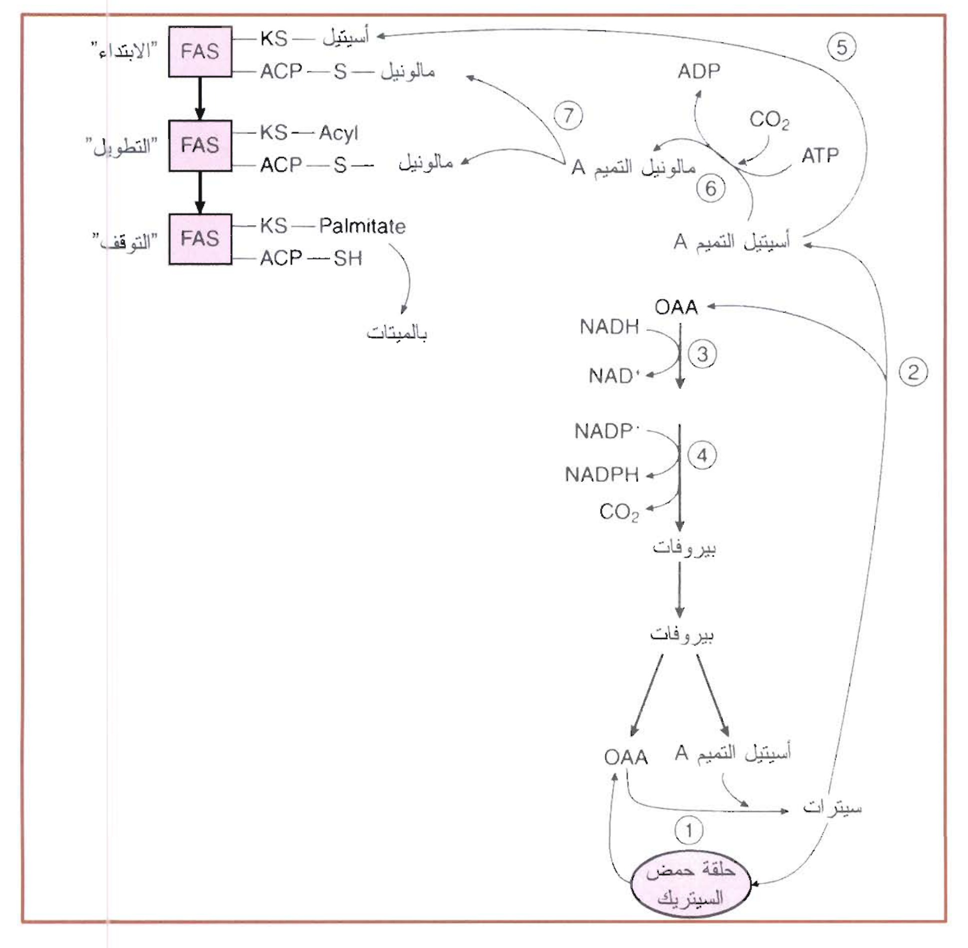
بفعل انزيم الماليك.

انزيم الماليك malice enzyme: تنتج البيروفات وCO_2 وNADH من نزع الكربوكسيل تأكسدياً من المالات. تنقل البيروفات مرة أخرى إلى المتقدرة وتتحول عائدة إلى الأوكزالوأسيتات بفعل كربوكسيلاز البيروفات.

الباثولوجيا PATHOLOGY

أكسدة الدهن في المتقدرات Fat Oxidation In Mitochondria

تحوي المتقدرة ليس فقط على الإنزيمات للإنتاج الحيهوائي للطاقة من "غلوكوز لكن أيضاً على الإنزيمات الضرورية للأكسدة البائية للدهن. مادام سبيل بديل "استقلاب الدهون لا يوجد، فأيُّ طرف يعيق الوظيفة المتقدرية سيعيق أيضاً أكسدة الدهن. هذا في تراكم الدهن في الأنسجة (تنكس دهني steatosis) عادة كثلاثي غليسريد معتدل.



الشكل 1.10: الخطوات الاستقلابية في تخليق الحموض الدهنية. يحتوي مقر الكيتوأسيل مجموعة أسيتيل خلال التحريض، مجموعة أسيل خلال التطويل، والبالميتات بشكل سابق لتحريره على شكل بالميتات حر. الخطوة
1. سيترات سنتاز،
2. انزيم شطر السيترات (السيترات لياز)،
3. نازعة هيدروجين المالات،
4. انزيم الماليك،
5. أسيتيل تميم A – ACP ترانس أسيلاز،
6. أسيتيل التميم A، ناقلة أسيل،
7. مالونيل – تميم A –ACP.
FAS : تخليق الحمض الدهني.

تحريض بلمرة الحمض الدهني
Fatty Acid Polymerization Initiation

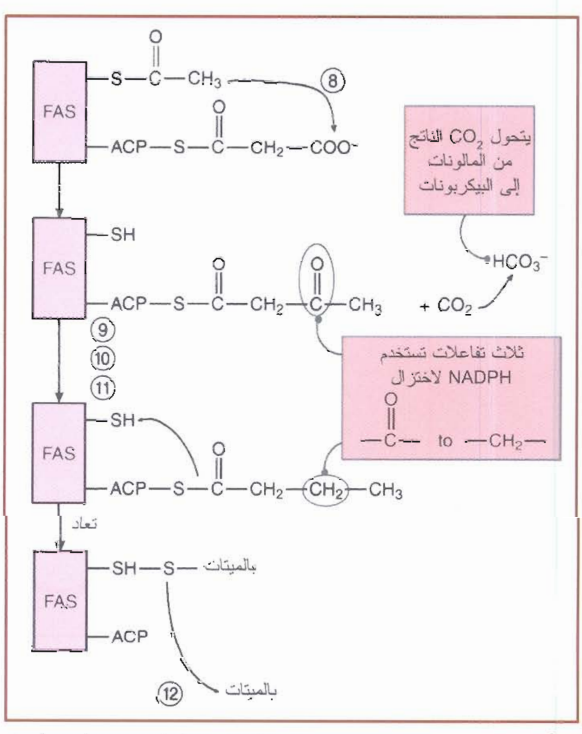
تحرض أربعة تفاعلات بلمرة الحمض الدهني مع تكثف مجموعات أستيل والمالونيل (الشكل 2.10) لإنتاج مجموعة أسيتو أسيتيل. تحفز كل وظيفة إنزيمية بميدان domain فردي انزيم سنتاز الحمض الدهني – للمعقد الإنزيمي المتعدد، والذي هو ببتيد متعدد وحيد.

ناقلة الأسيل أستيل التميم ACP–A (Acetyl-CoA–ACP transferaseacylase). تنقل مجموعة أستيل ثنائية الكربون من مجموعة الفسفوبانتيثين phosphopantetheine لأستيل التميم A إلى الفسفوبانتيثين للبروتين الحامل للأسيل (ACP). ينقل بعدها الـ ACP (مجموعة الأسيتل إلى مجموعة تيول السيستئين لـ 3-كتوأسيل سنتاز (KS) ketoacyl synthase.

كربوكسيلاز أستيل التميم–A (Acetyl-CoA Carboxylase). يرتبط CO_2 إلى أستيل التميم A لينتج مالونيل التميم A. يؤمن الـ ATP مدخول الطاقة. لاحظ أن الـ CO_2 نفسه سوف يزال عندما تتكثف مجموعة المالونيل مع سلسلة الأسيل النامية. مثل كل إنزيمات الكربوكسيلاز فإن أستيل التميم A يتطلب البيوتين كتميم العامل.

ناقلة أسيل مالونيل التميم A (Malonyl CoA –ACP transacylase ACP). تنقل مجموعة مالونيل التميم A من الفسفوبانتيثين في تميم الانزيم A إلى الفسفوبانتيثين في المقر الفعال للـــ ACP.

3-كيتو أسيل سنثاز 3-ketoacyl synthase. تتكثف مجموعة أستيل (أو مجموعة الأسيل الأطول) في مقر 3-كيتو أسيل سنثاز مع المالونيل – ACP، مترافقة بتحرير الـــ CO_2 المطرافي لمجموعة المالونيل وإنتاج سلسلة 3-كيتو أسيل رباعية الكربون مرتكزة إلى الـــ ACP. فقدان الـــ CO_2 يقود التفاعل إلى الإكمال. (لاحظ: كل الإضافات ثنائية الكربون اللاحقة إلى سلسلة الأسيل تكون أيضاً من مالونيل التميم A).



الشكل 2.10: تطويل سلسلة الحمض الدهني، الخطوة 8 ,3-كيتو أسيل سيثاز، 9، مختزلة 3- كيتوأسيل، 10-ديهيدرتاز، 11-مختزلة إينول، 12-ثيوإستراز.

β-Carbonyl Reduction- β-اختزال الكربونيل

ثلاثة تفاعلات تختزل الكربونيل-β على الأسيل ACP:

مختزلة 3-كيتوأسيل 3-ketoacyl Reductase. تختزل مجموعة الـــ 3-كيتو أسيل إلى مجموعة 3-هيدروكسي أسيل بالـــ NADH.

نازعة الماء (ديهيدرتاز) Dehydratase. يخلق الرابط اللا مشبع عن طريق نزع الماء، وهذا مشابه لتفاعل الإينولاز في تحلل السكر.

مختزلة الإينول enoyl reductase. يختزل الرابط غير المشبع مع الـــ NADH. ينقل عندها هذا المتوسط الأسيل المختزل إلى السيستئين الحر على المقر الفعال للـــ KS، وتبدأ الحلقة من جديد.

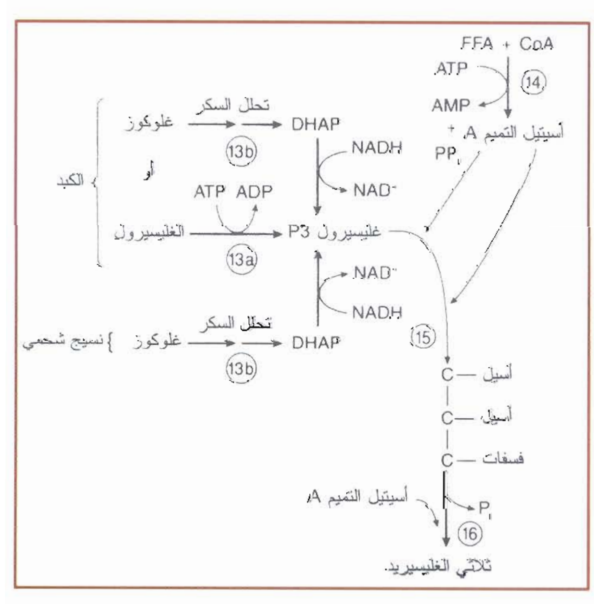
حلقة التطويل Elongation Cycle

التكثف والاختزال المتكرر لوحدات مالونيل تميم A يستمر لإنتاج حمض البالمتيك.

الثيواستراز thioesteras: عندما تصل سلسلة الأسيل النامية إلى طول 16 ذرة كربون فإنها تتحرر من الـــ ACP كحمض بالميتيك حر.

تخليق ثلاثي الغليسيريد Triglycerides Synthesis (الشكل 3.10).

كيناز الغليسيرول glycerol kinase. في الكبد يفسفر الغليسرول بالـــ ATP.



الشكل 3.10: تجميع Assembly ثلاثي الغليسيريد، الخطوة a13، كيناز الغليسيرول، b13، نازعة هيدروجين الغليسيرول 3-فسفات، 14-أسيل تميم A سنثاز، 15 و16: ناقلة الأسيل.

نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات glycerol 3-phosphate dehydrogenase. في كل من الكبد والنسيج الشحمي، تختزل الغليسيرألدهيد 3-فسفات الحصيلة خلال

تحلل السكر إلى غليسيرول 3-فسفات.

أسيل تميم A سنثاز Acyl CoA synthase (ثيوكيناز الحمض الدهني fatty acid thiokinase). تفعل الحموض الدهنية بالـ CoA إلى الأسيل تميم A في تفاعل معتمد على الـ ATP، تنتج منه الـ AMP والبيروفسفات، عوضاً عن ADP. تحلمه البيروفسفات إلى فسفات بالبيروفسفتاز pyrophosphatase، بالنتيجة تم إنفاق رابطين عاليي الطاقة لإنتاج كل أسيل تميم A.

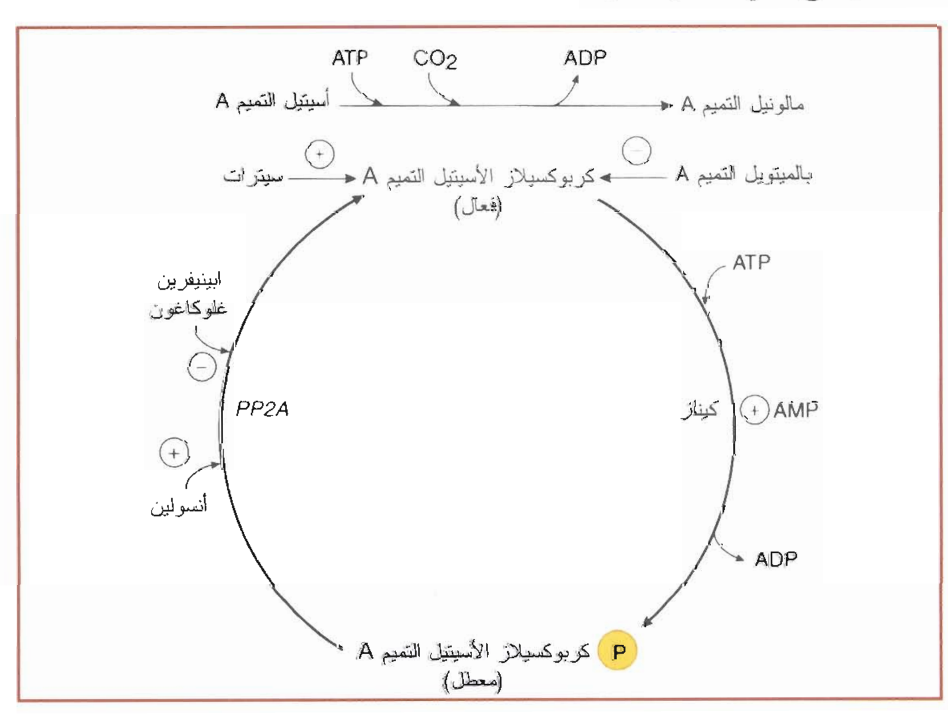
يُوستر عندها جزيئات من الأسيل تميم A مع الغليسيرول 3-فسفات لإنتاج ثنائي الأسيل فسفوغليسيرات diacylphos-phoglycerate

تنزع عندها الفسفات، وتضاف مجموعة الأسيل الثالثة kK لتشكل ثلاثي الغليسيريد.

التفاعلات المنظمة في تخليق الحمض الدهني- كربوكسيلاز أستيل تميم A

Regulated Reactions in Fatty Acid Synthesis – Acetyl CoA Carboxylase

الخطوة متعذرة العكس irreversible في تخليق الحمض الدهني تنظم بآليتين (الشكل 4.10)



الشكل 4.10: تنظيم كربوكسيلاز أسيتيل التميم A بواسطة الارتجاع والتعديل التساهمي.

التعديل التساهمي Covalent Modification

الشكل الفعال ثنائي الفسفات من كربوكسيلاز أسيتيل التميم A يعطل عن طريق الفسفتة المحفزة بكيناز البروتين المفعل بالـ AMP (لاحظ: AMP لا AMP الحلقي). هذا يضمن أنه في شروط شحن طاقة منخفض لن يسحب أي أسيتيل التميم A من حلقة حمض السيتريك.

- تستنشط reactivates البروتين فسفتاز protein 2A(PP2A) phosphatase 2A كربوكسيلاز أسيتيل التميم A.
- الأنسولين يستنشط كربوكسيلاز أسيتيل التميم A عبر تبيه الـ PP2A.
- يثبط كل من الإيبينيفرين والغلوكاغون تخليق الحمض الدهني عن طريق تثبيط PP2A.

التنظيم التفارغي Allosteric Regulation

الشكل ثنائي الفسفات من كربوكسيلاز أسيتيل التميم A ينظم بالسيترات والبالميتويل تميم A.

- يضمن التنبيه بالسيترات تخليق الحمض الدهني عندما

تكون وحدات ثنائية الكربون متوافرة بغزارة.

- التشيط بالبالميتويل palmotoyl تميم A CoA ينسق اصطناع البالميتات مع جمع assembly ثلاثي الغليسيريد (لاحظ: البالميتات هو حصيلة معقد FAS).

المميزات الفريدة لتخليق الحمض الدهني
Unique Characteristics of Fatty Acid Synthesis

معقد إنزيمي متعدد Multienzyme Complex

عند الإنسان: توجد إنزيمات تخليق بيولوجي للحمض الدهنـــي كعديد ببتيد وحيد يتكون من 8 ميادين تحفيزية catalytic domains. بذلك تشكل الفعاليات الإنزيمية المتعددة معقداً منظماً فراغياً يرتبط إلى سلسلة الأسيل النامية حتـــى تكتمل وتتحرر. يحتوي ميدان البروتين الحامل للأسيل مجموعة الفسفوبانتين نفسها في تميم الانزيم A. يرتكز الفسفوبنيتين بذراع طويلة مرنة تسمح بالاتصال مع المقرات الفعالة المتعددة في المعقد الإنزيمي المتعدد. لاحظ أن معقد سنتاز الحمض الدهنـــي ليس عرضة للتنظيم ما عدا توافر مالونيل التميم A.

التحاوز Compartmentation

لا يتنافس تخليق الحمض الدهنـــي مع أكسدة الحمض الدهنـــي لأنهما يحدثان في حيزين منفصلين من الخلية. حيث، يضمن التخليق الهيولي توافر الـــ NADH وعدم خضوع الحصيلة، البالميتات، للأكسدة البائية.

النسيج الشحمي إزاء الكبد
Adipose Tissue Versus liver

لا تحوي النسج الشحمية على كيناز الغليسيرول، الانزيم الذي يوجد في الكبد. بالتالي يجب أن يأتـــي الغليسيرول العمود الفقري لتجمع ثلاثي الغليسيريد في النسيج الشحمي من الـــ DHAP في سبيل تحلل السكر. بكلمات أخرى قبط الغلوكوز هو أساسي للتخليق الشحمي لثلاثيات الغليسيريد.

الوجيهة مع السبل الأخرى
Interface with other pathways

تطويل البالميتات Elongation of palmitate

عند الحاجة لحموض دهنية أطول مثلاً في تخليق الميلين في الدماغ، يتم تطويل البالميتات بالإنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة edoplasmic reticulum. تفاعلات تطويل البالميتات تستخدم أيضاً المالونيل التميم A كمعط لثنائيات الكربون والـــ NADPH كتميم للخزلدة إنزيمي. تجري تفاعلات الإطالة هذه بفعل الإنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة، لا بواسطة معقد سنتاز الحمض الدهنـــي.

إزالة إشباع الحموض الدهنية
Desaturation of fatty acids

الحموض الدهنية اللا المشبعة هي مكون للشحميات الفسفورية في الأغشية الخلوية وتساعد في المحافظة على سيولة الغشاء fluidity. تحوي الشحميات الفسفورية حموض دهنية غير مشبعة متنوعة، لكن لا يمكن تخليقها كاملة في الجسم:

- مزيل إشباع (دساتوراز) الحمض الدهنـــي fatty acid desaturase: انزيم في الشبكة الهيولية الباطنة، يدخل الرابط المضاعف بين الكربون 9 و10 في البالميتات وفي الستيرات، منتجاً حمض البالميتوليك ($16:1\Delta^9$) وحمض الأوليئيك ($18:1\Delta^9$) على التوالي.
- يتطلب ديساتوراز الحمض الدهنـــي الـــ O_2 وإما الـــ NAD^+ أو NADPH.

يفتقد البشر الانزيم الضروري لإدخال الرابط المضاعف ما بعد الكربون 9. بذلك لا يمكن تخليق كل من حمض اللينولئيك ($18:2\Delta^9,\Delta^{12}$) وحمض اللينولينيك ($18:2\Delta^9,\Delta^{12},\Delta^{15}$). هذه هي الحموض الدهنية الأساسية. فحمض اللينوئيك يمكن أن يخدم كطليعة للأراكيدونات، مستبقياً إياه كحمض دهنـــي أساسي. الأراكيدونات هي مكون هام لشحميات الغشاء ويخدم مع اللينولئيك واللينولينيك كطليعة لتخليق البروستاغلاندينات prostaglandins والترومبوكســـــانات thromboxanes والليكوترينات leukotrienes والليبوكسينات lipoxins.

نقاط رئيسية عن استقلاب الحمض الدهني

- تتبلمر سلاسل الحموض الدهنية في الهيولى وتتأكسد في المطرس المتقدري
- ينشأ أستيل التميم A الطليعة لتخليق الحمض الدهني في المطرس ويجب أن ينقل أولاً إلى الهيولى لتضمينه إلى الحمض الدهني.
- يجب أن تنقل الحموض الدهنية الحرة التي تم تحريكها للأكسدة إلى

المتقدرة لتخضع للأكسدة.

- تخليق الحمض الدهني في حقيقيات النوى يحدث على المعقد الإنزيمي متعدد الوظيفة المحتواة داخل سلسلة عديد الببتيد الوحيدة.
- يفتقد البشر الإنزيمات الضرورية لإدخال الروابط المضاعفة ما بعد الكربون 9، الذي يجعل حمض اللينولئيك $(18{:}2{:}\Delta^{9},\Delta^{12})$ وحمض اللينولييك $(18{:}2{:}\Delta^{9},\Delta^{12},\Delta^{15})$ حموض دهنية أساسية في القوت.
- تخليق مالونيل التميم A من أستيل التميم A عن طريق كربوكسيلاز أستيل التميم A ينظم بكل من التعديل التساهمي وبالارتجاع التفارغي.

تحريك الحمض الدهني وأكسدته

FATTY ACID MOBILIZATION AND OXIDATION

خطوات تفاعل السبيل في أكسدة الحمض الدهني- البالميتات إلى أستيل التميم A والأجسام الكيتونية

Pathway reaction steps- in fatty acid oxidation- palmitate to acetyl CoA and ketone bodies

نقل الحمض الدهنـــي إلى المتقدرات

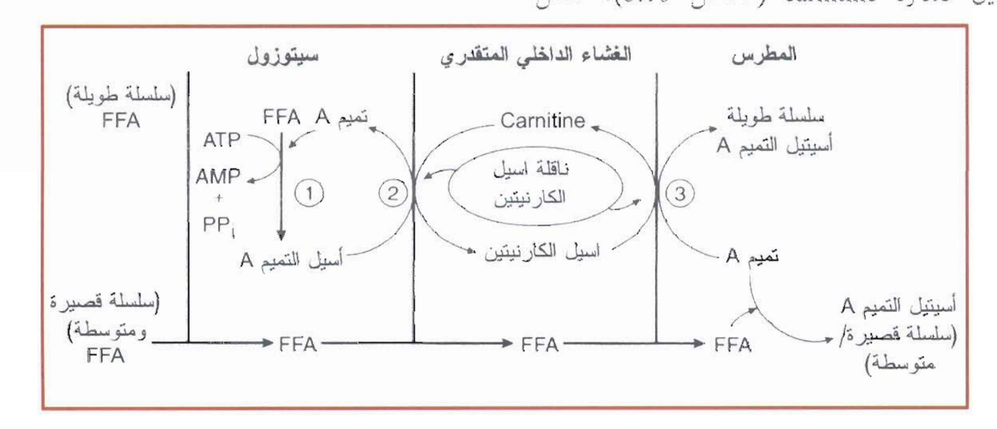
Fatty acid transport into mitochondria

تنقل الحموض الدهنية عبر الغشاء المتقدري عن طريق حلقة الكارنيتين carnitine cycle (الشكل 5.10). تفعل الحموض الدهنية أولاً إلى أسيل تميم A في الهيولى.

الانزيم ناقل أسيل الكارنيتين I (carnitine acyltransferase I). تنقل مجموعة الأسيل إلى الكارنيتين بواسطة الشكل الهيولي للإنزيم. عندها تنتشر الأسيل كارنيتين عبر الغشاء المتقدري الخارجي.

الكارنيتين–اسيل كارنيتين ترانسلوكاز carnitine- acyl carnitine translocase. يبادل هذا الناقل الغشائي (النقل المتعاكس antiporte) أسيل الكارنيتين الهيولي بالكارنيتين المتقدري.

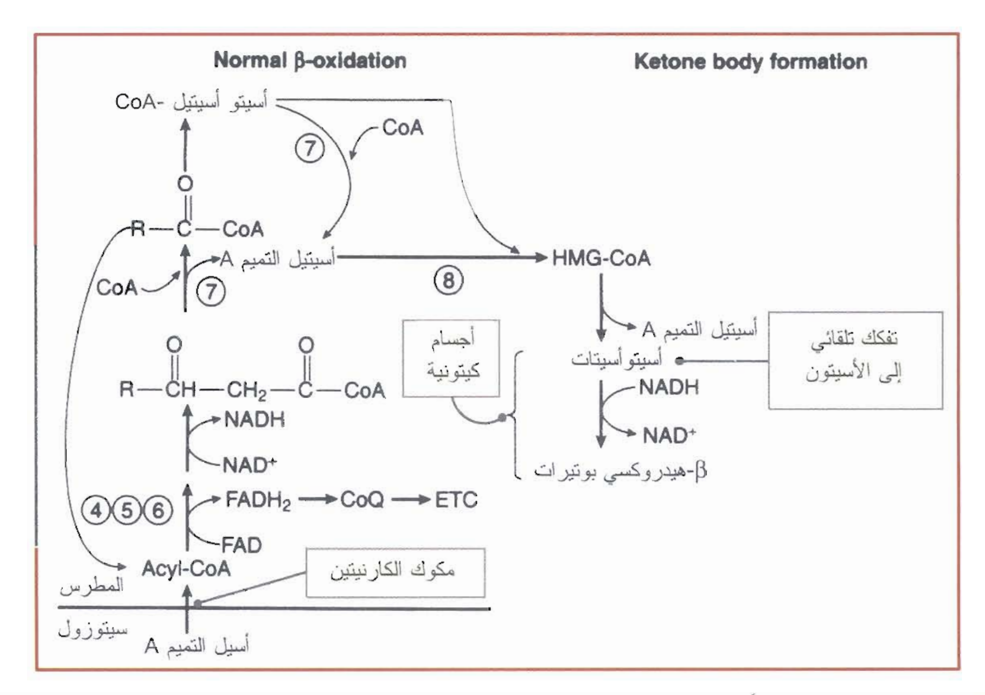
الانزيم ناقل أسيل الكارنيتين II acyltransferase canrnitne. الشكل المتقدري من هذا الانزيم يعيد نقل مجموعة الأسيل إلى التميم الإنزيمي A. الحموض الدهنية متوسطة طول السلسلة (4-10 ذرات كربون) وقصيرة السلسلة (الأسيتات والبروبيونات acetate and propionate) تدخل المتقدرة مباشرة وتتجنب بذلك حلقة الكارنيتين. وتفعل في المطرس المتقدري بواسطة الأسيل تميم A سنثيتاز aceyl CoA synthetase.



الشكل 5.10: نقل أسيتيل التميم A بواسطة حلقة الكارنيتين. الخطوة 1. ناقلة أسيل الكارنيتين I، 2. الكارنيتين أسيل كارنيتين ترانسلوكاز. 3. ناقلة أسيل الكارنيتين II.

الأكسدة البائية للأسيل تميم A (β-oxidation of an acyl-CoA) (الشكل 6.10)

الانزيم نازعة هيدروجين أسيل- تميم Acyl-CoA dehydrogenase. تحدث الأكسدة على الكربون β للحموض الدهنية مع اختزال الـ FAD (تخلق رابط مضاعف مفروق trans) على الموضع Δ^2 لينتج Δ^2-ترانس إينول تميم A. تنقل الإلكترونات لاحقاً من الـ $FADH_2$ إلى ليوبيكينون ubiquinone في سلسلة نقل الإلكترون. توجد نازعة هيدروجين أسيل تميم A منفصلة للحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة – والمتوسطة – والقصيرة. وهذا التفاعل مضاهئ analogous لتفاعل نازعة هيدروجين السوكسينات succinate dehydrogenase في حلقة حمض السيتريك.



الشكل 6.10: أكسدة الحموض الدهنية بائياً. يؤكسد الأسيل تميم A في المطرس عن طريق عكس الخطوات المكتنفة في تخليق الحمض الدهني، لكن مع إنزيمات مختلفة ومع الـ NAD^+ كتميم العامل. الخطوة 4. نازعة هيدروجين أسيل تميم A، 5. مختزلة إينول تميم A، 6. نازعة هيدروجين 3-هيدروكسي أسيل تميم A، 7. β-كيتوثيولاز.

مختزلة الإينول- تميم A Enoyl CoA reductase. يماه الرابط المضاعف Δ^2-إينول ليخلّق مجموعة 3-هدروكسيل. هذا التفاعل مضاهئ لتفاعل الفوماراز fumarase.

الإنزيم نازعة هيدروجين هيدروكسي أسيل- التميم A (3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase). تؤكسد بعد ذلك مجموعة 3-هدروكسيل مع اختزال الـ NAD^+ إلى NADH لينتج مجموعة β-كيتو. هذا التفاعل مضاهئ لتفاعل نازعة هيدروجين المالات malate dehydrogenase.

β-كيتو ثيولاز β-ketothiolase. يُشطر بموضع أستيل التميم A بمجموعة-β ويرتبط تميم A إلى سلسلة الأسيل التي تم تقصيرها لتعود وتدخل حلقة الأكسدة البائية. يصبح أستيل تميم A متواجداً في المطرس ومتوافراً كركيزة لحلقة حمض السيتريك لأكسدة لاحقة.

تشكيل وتدرك الأجسام الكيتونية
Formation and degradation of ketone bodies

HMG-CoA سنثاز (HMG-CoA synthase). يتشكف الجزيء الثالث من أستيل تميم A مع الأسيتوأسيتيل تميم A ليشكل β-هيدروكسي - β-ميثيل غلوتاريل تميم A β-hydroxy-β-methylglutaryl CoA (HMG-CoA).

HMG-CoA لياز (HMG-CoA lyase). يحلمه الـ HMG-CoA لينتج أستيل تميم A والأسيتو أسيتات، (جسم كيتونـــي).

نازعة هيدروجين β-هيدروكسي بوتيرات (β- hydroxy butarate dehydrogenase). يختزل أيضاً الأسيتوأسيتات ليشكل β-هيدروكسي بوتيرات.

تشكل الأسيتون Acetone formation. تتدرك الأسيتوأسيتات تلقائياً بتفاعل لا إنزيمي لينتج الأسيتون. عندما يتراكم الأسيتون في الدم، فإنه يغادر كرائحة فاكهة إلى النفس.

سوكسينيل- تميم A: أسيتوأسيتات- تميم A ترانسفيراز Succinyl CoA-acetoacetate CoA transferase. في الأنسجة المحيطية، تتحول الأسيتو أسيتات إلى أستيل التميم A عن طريق التفاعل مع السوكسنيل- تميم A. بما أن الأسيتو أسيتات تستقلب في المطرس المتقدري، فالسوكسينات الناتجة تستقلب كمتوسط في حلقة حمض السيتريك.

2 succinyl-CoA + acetoacetate → 2 acetyl-CoA + 2 succinate

التفاعلات المنظمة في أكسدة الحمض الدهني – الليباز الحساس للهرمون

Regulated reactions in fatty acid oxidation- hormone sensitive lipase

المقر الوحيد لتنظيم أكسدة الحمض الدهني هو على مستوى الليباز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي adipose tissue (الشكل 7.10). هذا هو السبب المستبطن لتحريك الدهن الهارب والذي يقود إلى القلاء في ظروف مثل المخمصة والسكري غير منضبط النمط I. تحت الشروط الصيامية، مع وجود الحد الأصغري من الأنسولين في الدم، يعزز الغلوكاغون تشكيل الشكل الفعال المفسفر من الليباز الحساس للهرمون. وعند وجود الإيبنيفرين يزاح التوازن أبعد إلى الليباز الحساس للهرمون الفعال، مما يزيد من حلمهة ثلاثيات الغليسيريد فتنتج الحموض الدهنية الحرة (FFA) والغليسيرول. ينتقل الغليسيرول إلى الكبد، حيث يدخل استحداث السكر، على حين تنقل الحموض الدهنية الحرة على ألبومين المصل إلى الأنسجة حيث يتم تفويضها من أجل الطاقة. يستخدم الكبد بعض الطاقة من تحريك الشحوم ليدعم استحداث السكر.

الشكل 7.10: تفعيل الليبازات الحساسة للهرمون. تنـزع ليبازات متخصصة الحموض الدهنية الحرة من ثلاثيات الغليسيريد ذات العلاقة.

تمنع أكسدة الحموض الدهنية المخلقة حديثاً عن طريق المالونيل تميم A (Malonyl CoA)، الذي يوجد بكميات كبيرة خلال تخليق الحمض الدهني. تثبط ناقلة أسيل الكارنيتين carnitine acyltransferase بواسطة المالونيل تميم A، مما يمنع النقل والأكسدة البائية للحموض الدهنية المخلقة حديثاً.

المميزات الفريدة لأكسدة الحمض الدهني

Unique Characterisitics of Fatty Acid Oxidation

الطاقة المكتسبة من أكسدة الحمض الدهني

Energy gained from fatty acid oxidation

القيمة الحرورية للدهن المعتدل حوالي 9 كيلوحريرة/غرام، وبينما تبلغ القيمة الحرورية للكربوهيدرات والبروتين حوالي 4 ك.حريرة/غرام. تقدم أكثر من نصف متطلبات الطاقة التأكسدية للكبد والكلية والقلب والعضلة الهيكلية بوضع الراحة عن طريق أكسدة الحمض الدهني. إن الـ NADH و$FADH_2$ وأستيل التميم A التي تنتجها الأكسدة البائية تولد 129 مول من الـ ATP لكل جزيء بالميتات يؤكسد.

تحاوز تشكل الجسم الكيتوني واستعماله

Compartmentation of ketone body formation and utilization

لا يستطيع الكبد استقلاب الأجسام الكيتونية التي ينتجها، بسبب فقدانه لانزيم السوكسينيل- تميم succinyl A CoA: أسيتوأسيتات- تميم A ترانسفيراز Acetoacetate CoA transferase المطلوب لتحويل الأسيتوأسيتات إلى أستيل تميم A. يوجد هذا الانزيم فقط في الأنسجة المحيطية، مكان استعمال الطاقة الآتية من الأجسام الكيتونية. بذلك عندما يشبع أستيل تميم A، الناتج عن أكسدة الحمض الدهني المفرطة، قدرة حلقة حمض السيتريك في الكبد، فإنه يحول إلى تشكيل الأجسام الكيتونية التي تجري باتجاه وحيد من الكبد إلى الأنسجة المحيطية.

الوجيهة مع السبل الأخرى

Interface with Other Pathways

الأكسدة البائية للحموض الدهنية اللا المشبعة القوتية

β-oxidation of dietary unsaturated fatty acids

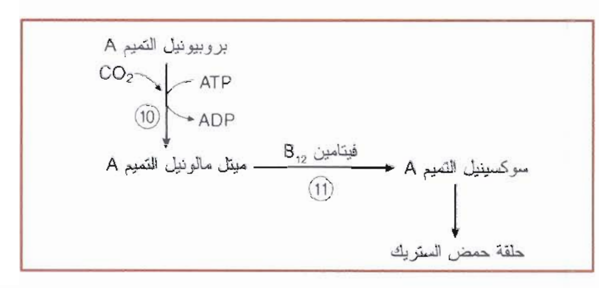
الروابط اللا المشبعة في الحموض الدهنية اللامشبعة يمكن أن تكون خارج الموضع position ولا يتم التعرف عليها من قبل إنزيمات الأكسدة البائية. يتم تصحيح أي من الروابط المضاعفة خارج الموضع بواسطة انزيم مصاوغة isomerase يزيح موضعها وتمايؤها لتنتج المتوسط الطبيعي Δ^2-ترانس (مفروق) —إينول- تميم A (Δ^2-trans-enoyl-CoA intermediate)

التي تميز بواسطة مختزلة الإينول enoyl reductase في الأكسدة البائية الطبيعية (انظر الشكل 6.10، الخطوة 5).

الأكسدة البائية للحموض الدهنية ذات العدد الفردي من ذرات الكربون (الشكل 8.10)

β-oxidation of Odd-Chain Fatty Acids

الحموض الدهنية ذات عدد ذرات الكربون الفردي تنتج البروبيونيل تميم A (propionyl CoA) (3 ذرات كربون) كمتوسط أخير في الأكسدة البائية. (لاحظ: يتشكل أيضاً البروبيونيل تميم A من تقويض المثيونين والفالين والإيزولوسين) لا يمكن للبروبيونيل تميم A أن يقوض أكثر، لذلك فهو يتحول إلى السوكسينيل تميم A عن طريق السبيل القصير التالي.



الشكل 8.10: تحويل البروبيونيل التميم A إلى السوكسينيل التميم A. الخطوة 10. كربوكسيلاز البروبيونيل التميم A. 11. الميتيل مالونيل التميم A موتاز.

كربوكسيلاز البروبيونيل التميم Propionyl CoA carboxylase A. البروبيونيل التميم A يتحول أولاً إلى الميتيل مالونيل التميم A.

الميتيل مالونيل التميم A موتاز Methylmalonyl CoA mutase. يقلب بعدها الميتيل مالونيل التميم A إلى السوكسينيل التميم A بواسطة تفاعل معتمد على فيتامين B_{12}. يدخل السوكسينيل التميم A إلى حلقة حمض السيتريك.

الأكسدة البيروكسية (الجسيمات الصغرية) للحموض الدهنية

Peroxisomal oxidation of fatty acids

يمكن أن تتدرك الحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة جداً (20-26 ذرة كربون) في البيروكسيات peroxisomes. العملية مشابهة للأكسدة البائية للحموض الدهنية ما عدا أنه لا يتم إنتاج الـ NADH أو $FADH_2$. وإنما ينتج عوضاً عنهما الـ H_2O_2 والذي يتدرك بواسطة الكاتالاز catalase.

المنتجات النهائية لهذه العملية هي أوكتانول- تميم A (octanol- CoA) وأستيل التميم A (acetyl CoA)، اللذان يستقلبان بشكل طبيعي في المتقدرات.

الأكسدة -ω للحموض الدهنية أوميغا

ω- oxidation of fatty acids

يمكن أن تحدث الأكسدة على المطراف الكربوني (الأكسدة-ω) بواسطة إنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum، منتجة حمضاً ثنائي الكربوكسيل dicarboxylic acid. تتطلب هذه العملية السيتوكروم P-450 cytochrome P-450 وNADPH وO_2 الجزيئي. يمكن أن تحدث عندما الأكسدة البائية الطبيعية على كل من نهايتي الحمض الدهني.

الأكسدة -α للحموض الدهنية

α–oxidation of fatty acids

تستقلب الحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة جداً (>20 ذرة كربون) والحموض الدهنية ذات السلاسل المتفرعة branched (مثل الحمض الفيتاني phytanic acid القوت diet) عن طريق الأكسدة-α، التي تحرر الكربوكسيل المطرافي على شكل CO_2 واحد كل مرة. يحدث هذا بشكل رئيس في الدماغ والنسيج العصبي. (لاحظ يتم استقلاب بضعة حموض دهنية عن طريق نزع كربون واحد كل مرة، على سبيل المثال حموض الفيتاني متفرعة السلسلة تحرر جزيئاً واحداً من الـ CO_2 يتبع بكميات متساوية من أستيل والبروبيونيل – تميم A).

الباثولوجيا PATHOLOGY

حثل الكظر وبيضاء الدماغ Adrenoleukodystrophy

هو اضطراب عصبي ينجم عن أكسدة بيروكسية معيبة defective للحموض الدهنية طويلة السلسلة جداً. تبدي هذه المتلازمة انخفاض ملحوظ marked في البلازمالوجين (انظر الفصل 11). قصور قشر-كظري adrenocortical insufficiency وشذوذات في المادة البيضاء للنخاع white matter of the cerebrum.

نقاط رئيسية عن تحريك الحمض الدهني وأكسدته

- لتتم أكسدة الحموض الدهنية يجب أن تنقل عبر الغشاء المتقدري عن طريق حلقة الكارنيتين.
- تؤكسد الأكسدة البائية الكربون-β للأسيل تميم A ليشكل مجموعة كربونيل، تتبع بتحرير أستيل التميم A.

- نقطة التنظيم الوحيدة لأكسدة الحمض الدهني هي على مستوى الليباز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي.
- الحموض الدهنية فردية عدد ذرات الكربون
- تعطي البروبيونيل تميم A (3 ذرات كربون) كمتوسط أخير في الأكسدة البائية بعدها يحول إلى السوكسينيل تميم A.

الأمراض ذات العلاقة في استقلاب الحمض الدهني
RELATED DISEASES OF FATTY ACID METABOLISM

عوز نازعة هيدروجين السلسلة المتوسطة للأسيل تميم A
Medium chain acyl- CoA dehydrogenase deficiency

تؤكسد الحموض الدهنية طويلة السلسلة حتـــى يصل طول السلسلة إلى حوالي 16 ذرة كربون. وبسبب عدم القدرة على استعمال هذه الحموض الدهنية لدعم استحداث السكر، ينتج هذا العوز نقص سكر دم لا كيتونـــي. وهو عادة خطر فقط في حالات الصيام الشديد أو المتكرر.

داء القياء الجامايكي
Jamaican vomiting sickness

تحتوي الثمار غير الناضجة لشجرة الآكية الجامايكية على ذيفان، الهيبوغليسين hypoglycin، الذي يثبط كلاً من نازعة هيدروجين الأسيل تميم A للحموض الدهنية متوسطة الطول وقصيرة السلسلة. هذا يثبط الأكسدة البائية ويقود إلى نقص السكر اللاكيتونـــي.

متلازمة زولويجر Zellweger syndrome

تترافق مع غياب البيروكسيات peroxisomes في الكبد والكلى. تؤدي متلازمة زولويجر الى تراكم الحموض الدهنية ذات السلاسل الطويلة جداً، بشكل خاص في الدماغ.

عوز الكارنيتن carnitine deficiency

يسبب عوز الكارنيتين ألاماً عضلية وضعفاً تالياً عند أداء التمارين الرياضية، وارتفاع الحموض الدهنية الحرة الدموية، وإنتاج كيتون صيامي منخفض. وينتج نقص سكر الدم اللاكيتونـــي، لأنه لا يمكن دعم استحداث السكر بأكسدة الدهن.

داء ريفسوم Refsum's disease

يشير أيضاً إلى أكسدة α المعوزة، يؤدي داء ريفسوم الى تراكم الحمض الفيتانـــي في الدماغ مسبباً أعراضاً عصبية. الحمض الفيتانـــي هو حمض دهنـــي متفرع السلسلة يوجد عادة في النباتات وفي منتجات مشتقات الحليب.

11 استقلاب الستيرويدات والشحوم الأخرى

Metabolism of Steroids and Other Lipids

المحتويات

استقلاب الستيرويد

STEROID METABOLISM

الكوليستيرول cholesterol هو أكثر اليوبيكونات والستيرويدات الأكثر انتشاراً ووفرة في النسيج البشري. إنه يخدم كنواة لاصطناع كل أنواع الهرمونات الستيرويدية steroid hormones والحموض الصفراوية bile acids. والموضع الأساسي لاصطناع الكوليستيرول هو الكبد، على الرغم من اصطناعه بكميات ذات أهمية في المخاطية المعوية intestinal mucous، وفي قشر الكظر adrenal cortex، والخصى testes والمبايض ovaries. يتألف الكوليستيرول من جملة حلقية متصلة – السيكلوبنتانوبيرهيدروفينانترين (CPPP) cyclopeantanophenanthrine مع مجموعة هيدروكسيل على الكربون 3 وسلسلة أليفاتية aliphatic chain على الكربون 17 (الشكل 1.11). تنشأ كل ذرات الكربون الـ 27 من أستيل التميم A.

تستند المجموعات الأساسية من الستيرويدات على السلسلة الجانبية المرتبطة على موضع الكربون 17 من نواة الـ CPPP.

- الأستروجينات estrogens، ستيرويدات C_{18} (18 ذرة كربون)
- الأندروجينات androgens، ستيرويدات C_{19}
- البروجستيرون progesterone والستيرويدات القشرية الكظرية Adrenal cortical steroids، ستيرويدات C_{21}
- الحموض الصفراوية، الستيرويدات C_{24}
- الكوليستيرول والكوليكالسيفيرول cholecalciferol (غير مرئية في الشكل 1.11)، ستيرويدات C_{27}

اصطناع الكوليستيرول Cholesterol Synthesis

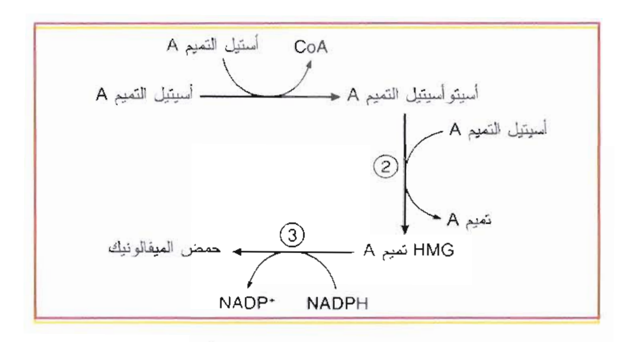
يصطنع الكوليستيرول في أربعة أطوار، كل منها في الهيولى. أولاً، تصطنع الطليعة أيْ الميفالونات mevalonate، ثم يتمُّ بتحويلها إلى متوسط الإيزوبروين (5C) isopernoid تتكوثر متوسطات الإيزوبروين إلى هيكل كربون ستيرويد ذي 30 ذرة كربون، سكوالين squalene. يتكون الطور النهائي من حلقنة وترتيب السكوالين ذي الـ 30 ذرة كربون إلى الكوليستيرول ذي الـ 27 ذرة كربون. إن الـ NADPH هو التميم العالي للعديد من خطوات التخليق الاختزالية في هذا السبيل.

الميفالونات ذات 6 ذرات الكربون

ثلاث تفاعلات تصطنع الميفالونات (6 كربون) عن طريق تكاثف 3 جزيئات من أستيل التميم A (الشكل 2.11):

حمض الكوليك	الكوليستيرول
CH_3, OH, CH, CH_2, CH_2, CDOH, HO, OH, 12, 17, 3, 7	21, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 18, 19, 11, 12, 13, 17, 16, 14, 15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, OH
الإستراديول -17β	تستوستيرون
OH, CH_3, HO	OH, CH_3, CH_3, O
بروجستيرون	كورتيزول
CH_2, C=O, CH_3, CH_3, O	CH_2OH, C=O, HO, CH_3, OH, CH_3, O

الشكل 1.11: بنية الصفوف الأساسية للستيرويدية

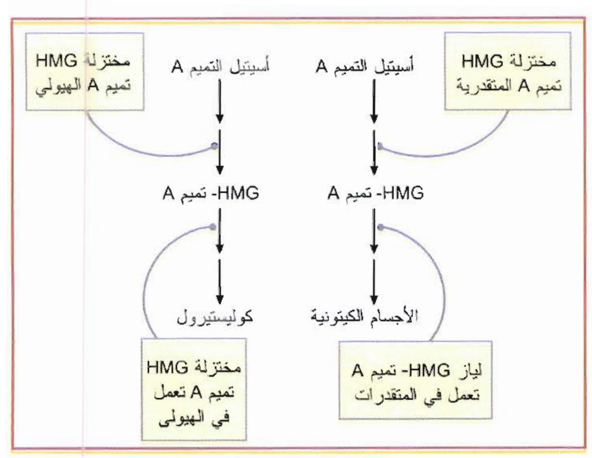


الشكل 2.11: تخليق حمض الميفالونيك من أستيل التميم A.

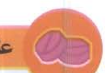
الثيولاز thiolase: تتكاثف جزيئتان من أستيل التميم A لتشكل الأسيتو أستيل التميم A.

β-هيدروكسي-β-ميثيل غلوتاريل تميم A سنتاز (HMG-CoA سينثاز β-Hydrox-β-methylglutaryl CoA synthase): يتكاثف الجزيء الثالث من أستيل التميم A مع الأسيتوأسيتيل التميم A ليشكل β-هيدروكسي -β- ميثيل غلوتاريل تميم A. هذا الشكل الهيولي من HMG-CoA سنتاز لا يكتنف في تشكيل الكيتون (الشكل 3.11).

مختزلة β-هيدروكسي -β- ميتيل غلوتاريل تميم A (مختزلة HMG-CoA) (HMG-CoA reductase): HMG-CoA يختزل مع الـ NADPH ليشكل حمض الميفالونيك.



الشكل 3.11: مقارنة HMG-CoA سنتاز الهيولية والمتقدرية.



علم الأدوية PHARMACOLOGY

التأثيرات الجانبية للستاتين Statin Side Effects

تضبط أدوية الستاتين اصطناع الكوليستيرول عن طريق تثبيط مختزلة HMG-CoA. التثبيط يخفض أيضاً إنتاج طلائع الإيزوبرونيد للجزيئات الحيوية الأخرى مثل تميم العامل Q والوصلات الشحمية للبروتينات الغشائية، لذلك في حالات نادرة (0.15% من المرضى) يمكن أن تحرض أدوية الستاتين اعتلالات عضلية myopathies ناجمة عن أعواز في مقومات الخلية تلك.

الأيزوبرين (5 كربونات) Isoprenoid (5 Carbons)

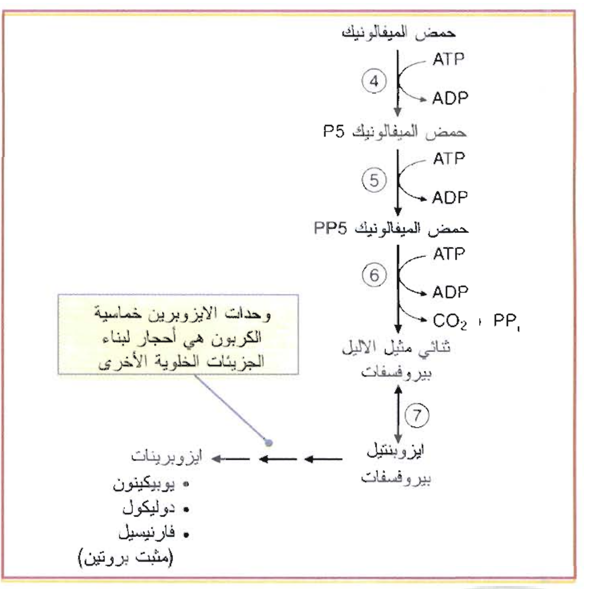
يتم إنشاء وحدات isoprenoid الأيزوبرن الفعال (5 ذرات كربون) من الميفالونات بأربعة تفاعلات (الشكل 4.11) (لاحظ أن أسماء الإنزيمات عامة).

كيناز kinase. يفسفت حمض الميفالونـــي إلى حمض الميفالونـــي 5-فسفات.

كيناز Kinase. يفسفت بعدها حمض الميفالونـــي 5- فسفات إلى حمض الميفالونـــي 5-بيروفسفات.

ديكاربوكسيلاز decarboylase. ينــزع كربوكسيل حمض الميفالونـــي 5-بيروفسفات لينتج ثنائي ميتيل أليل بيروفسفات dimethylallyl pyrophosphate .

إيزوميراز isomerase. يتزامر الــ دي ميتيل أليل بيروفسفات ليشكل ايزوبنتينيل فسفات isopentenyl pyrophosphate.



الشكل **4.11**: تحويل الميفالونات إلى الإيزوبرين.

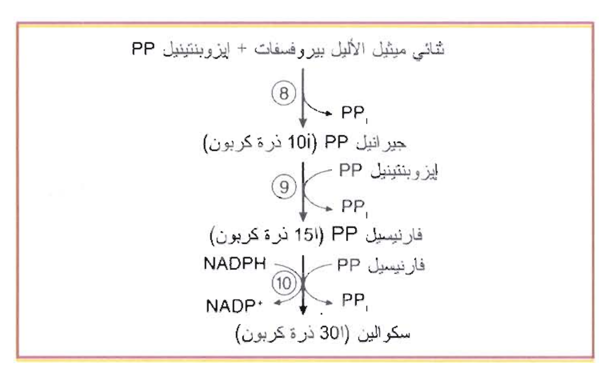
السكوالين Squalene

يتكون جزيء السكوالين (ذرة 30 كربون) من 6 جزيئات إيزوبنتينيل بيروفسفات (5 ذرات كربون) (ثلاث تفاعلات الشكل 5.11).

الترانسفيراز transferase (الناقلة): يتكاثف الإيزوبنتينيل بيروفسفات مع دي ميتيل أليل بيروفسفات ليشكل الجيرانيل بيروفسفات geranyl pyrophosphate (متوسط ذو 10 ذرات كربون).

يتكاثف الإيزوبنتينيل بيروفسفات مع الجيرانيل بيروفسفات لينتج الفارنيسيل بيرو فسفات farnesyl pyrophosphate (متوسط 15 ذرة كربون).

يرتبط جزيئين من الفارنيسيل بيرو فسفات ليشكل السكوالين squalene (30 ذرة كربون).



الشكل **5.11**: تخليق السكواليـــن من طلائع الإيزوبرين. PP بيروفسفات.

تحويل السكوالين إلى الكوليستيرول
Squalene conversion to cholesterol

يتطلب تحويل السكوالين إلى الكوليستيرول خطوة واحدة وطورين (الشكل 6.11):

السكوالين وحيد الأكسيجيناز squalene monooxogenase: يتشكل إيبوكسيد epoxide السكوالين من السكوالين، يتطلب التفاعل الــ O_2 وNADPH.

طور التحلق cyclization phase: حلقنة داخل جزيئية لإيبوكسيد السكوالين تنتج اللانوستيرول lanosterol.

طور الاختزال reduction phase: يتحول اللانوستيرول إلى الكوليستيرول (27 كربون). يكتنف الــ NADPH في الاختزال وإزالة ثلاث مجموعات ميتيل على شكل CO_2.

السكوالين
O_2
NADPH
$NADP^+$
أيبوكسيد السكوالين
(طور حلقنة)
لانوستيرول
(طور اختزال)
كوليستيرول

الشكل 6.11: تخليق الكوليستيرول من السكوالين.

الحموض الصفراوية Bile Acids

يتحول حوالي 70% - 80% من كوليستيرول الكبد إلى الحموض الصفراوية. هذه الستيرويدات ذات 24 ذرة كربون تملك سلاسل جانبية ذات 5 ذرات كربون على الكربون 17 والتـي تنتهي بمجموعة كربوكسيل.

تسهل الحموض الصفراوية هضم وامتصاص الدهون والفيتامينات الذوابة في الدهن (A و D و E و K)

تمنع الحموض الصفراوية تشكل الحصى الصفراوية عن طريق تذويب المقومات غير المنحلة من الصفراء (مثل الفسفوليبيدات والكوليستيرول).

الحموض الصفراوية الأساسية Primary Bile Acids

الحموض الصفراوية التـي يتم إنشاؤها من الكوليستيرول في الكبد هي الحموض الصفراوية الرئيسة.

حمض الكينوديوكسي كوليك chenodeoxycholic acid وحمض الكوليك cholic acid هي الحموض الصفراوية الأساسية. يحدث اقتران الحموض الصفراوية مع أي من التورين taurine أو الغليسين glycine في الكبد قبل الإفراز إلى الصفراء. وهي توجد في الصفراء كأملاح صوديوم أو بوتاسيوم منحلة في الماء (الأملاح الصفراوية). تتوجه كل المجموعات الهيدروكسيلية باتجاه الجانب المستوي نفسه لنواة CPPP، مزودة الجانب المحب للماء ليتشارك مع الماء وجانب كاره للماء الذي يتشارك مع الشحم المستحلب.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

فعل الكوليستيرامين Cholesteramine Action

يعيد الدوران الكبدي المعوي enterohepatic تدوير حوالي95 % من الأملاح الصفراوية العائدة إلى الكبد. يربط الكوليستيرامين الأملاح الصفراوية بقوة، بالتالي يمنع إعادة دورانها ويعيد توجيهها باتجاه الإفراغ excretion. يزيح هذا جريان الكوليستيرول في الجسم بعيداً عن البروتينات الشحمية الدموية لإنشاء حموض صفراوية جديدة ولذلك له تأثير خافض لكوليستيرول المصل.

الحموض الصفراوية الثانوية Secondary Bile Salts

عندما تستقلب الأملاح الصفراوية أكثر بفعل الإنزيمات الجرثومية المعوية، فإنها تشكل الحموض الصفراوية الثانوية:

- حمض ديوكسي كوليك deoxycholic acid الذي يتشكل من حمض الكوليك.
- حمض الليثوكوليك lithocholic acid الذي يتشكل من حمض الدي أكسي كوليك.

نقاط رئيسية عن الحموض الصفراوية الأولية والثانوية

- تملك كل الستيرويدات نواة CPPP نفسها (السيكلوبنتانوبير- هيدروفينانترين)، ومعظمها يقوم بوظيفة هرمون.
- يتم إنشاء β-هيدروكسي -β- ميتيل غلوتاريل تميم A ‏(HMG-CoA) في العصارة الخلوية أو المتقدرات. في العصارة الخلوية تتحول HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك، أما في المتقدرات فإن HMG-CoA يتوسط في اصطناع الأجسام الكيتونية.
- يتحول معظم الكوليستيرول المصطنع في الكبد إلى الحموض الصفراوية، التي تعيد الدوران عبر الدوران الكبدي المعوي.

الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones

توجد خمس فئات من الهرمونات الستيرويدية:

- *البروجستينات Progestagens*: يحضر البروجيستيرون بطانة الرحم لاغتراس البويضة ويساهم أيضاً في المحافظة على الحمل.
- *الغلوكورتيكيدات Glucocorticoids*: الكورتيزول — هرمون الكرب، يعزز تحلل الغليكوجين واستحداث السكر وينبه استقلاب الدهن والاختزان.
- *الكورتيكوئيدات المعدنية Mineralocorticoids*: يعمل الألدوستيرون aldosterone على الأنابيب الكلوية البعيدة ليعزز إعادة امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم وإفراغ البروتون.

- الأندروجينات *Androgens*: التستوستيرون مسؤول عن تطور الخصائص الجنسية الثانوية في الذكور.
- الإستروجينات *Estrogens*: الأستراديول مسؤول عن تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الإناث وتنظيم الدورة الطمثية menstrual cycle.

يخدم العديد من الهرمونات الستيرويدية كطلائع لاصطناع الهرمونات المتبقية في قشر الكظر. الخطوة الأولى في اصطناع فئات الهرمونات القشرية الكظرية هي تشكيل البريغنينولون pregnenolone من الكوليستيرول (الشكل 7.11). يحفز هذا التفاعل بواسطة الانزيم ديسمولاز desmolase (أحد أفراد السيتوكروم P450 أكسيداز مختلط الوظيفة، انظر لاحقاً) وتنبه بواسطة الهرمون النخامي pituitary hormone هرمون الأدرينوكورتيكوتروفيك adrenocorticotropic hormone (ACTH). عندها يتحول البريغنينولون مباشرة إلى البروجيستيرون. وتشتق باقي الستيرويدات كلها من البروجيستيرون كجزيئة طليعة.

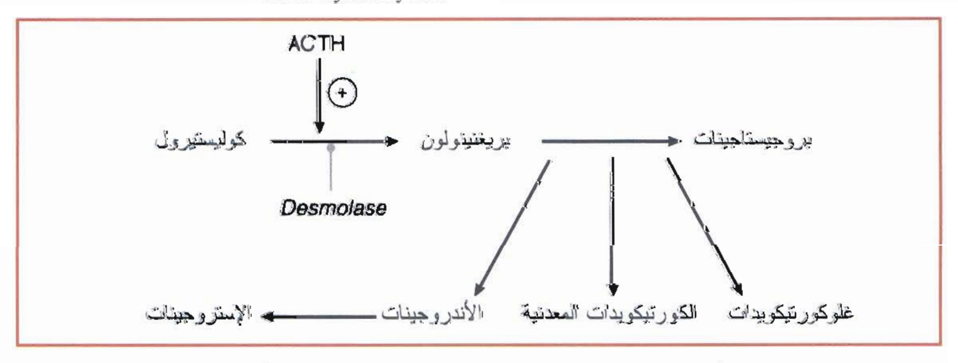
علم الأنسجة HISTOLOGY

إنتاج الهرمون الستيرويدي Steroid Hormone Production

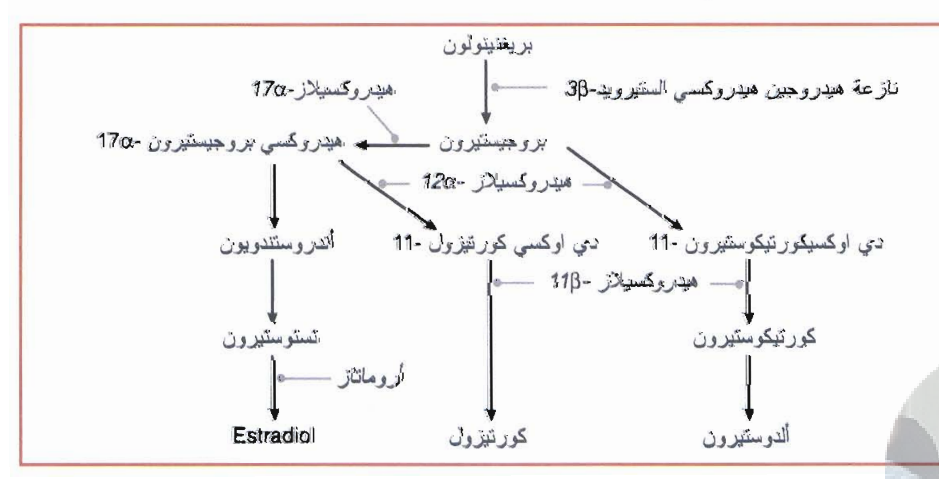
يتم انشاء صفوف مختلفة من الهرمونات الستيرويدية في كل طبقة من قشر الكظر. الكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoids (غالبيتها الألدوستيرون aldosterone) يتم انشاؤها في المنطقة الكبيبية zona glomerulosa (الطبقة الخارجية)، والغلوكوكورتيدات glucocorticoids (مثل الكورتيزون cortisone) يتم انشاؤها في المنطقة الحزمية zona fasciculate (الطبقة المتوسطة middle layer)، والستيرويدات الجنسية reproductive steroids (أندروجينات ضعيفة) يتم تخليقها في المنطقة الشبكية zona recticularis (الطبقة الداخلية).

اصطناع البروجيستيرون synthesis of progesterone. يصطنع البروجيستيرون من البريغنينولون بواسطة نازعة هيدروجين 3β-هيدروكسي ستيرويد 3β-hydroxy steroid dehydrogenase (الشكل 8.11).

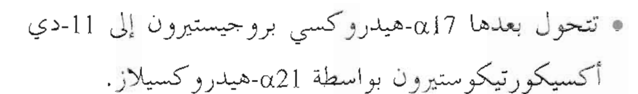
اصطناع الغلوكورتيكويدات synthesis of glucocorticoides. يتم تحويل البروجيستيرون إلى إما 17α-هيدروكسي بروجيستيرون بواسطة 17α-هيدروكسيلاز 17α-hydroxylase، أو إلى 11-دي أكسي كورتيكوستيرون 11-deoxycorticosterone بواسطة 21α-هيدروكسيلاز 21α-hydroxylase.



الشكل 7.11: البريغنولون كطليعة للستيرويدات القشرية الكظرية.



الشكل 8.11: تخليق الستيرويدات القشرية الكظرية.



- تتحول بعدها 17α-هيدروكسي بروجيستيرون إلى 11-دي أكسيكورتيكوستيرون بواسطة 21α-هيدروكسيلاز.
- ثم يتم تحويل 11-دي أكسيكورتيكوستيرون بواسطة 11β-هيدروكسيلاز إلى الكورتيزول cortisol.
- يتم تحويل 11-دي أكسيكورتيكوستيرون إلى الكورتيكوستيرون بواسطة 11β-هيدروكسيلاز 11β-hydroxylase.

اصطناع الكورتيكويدات المعدنية Synthesis of mineral corticoids. يتحول الكورتيكوستيرون إلى الألدوستيرون بواسطة 18-هيدروكسيلاز 18-hydroxylase. ينبه هذا التفاعل بواسطة الأنجيوتنسين II (angiotensin II)، هرموناً يتم إنتاجه من الأنجيوتنسين عن طريق الانزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) angiotensin converting enzyme.

اصطناع الأندروجينات والأستروجينات Synthesis of androgens and estrogens. يتم تحويل 17α-هيدروكسي بروجيستيرون إلى الأندروستندويون androstenedion، الذي يتحول بعدها إلى التستوستيرون testosterone.

- يمكن أن يتحول التستوستيرون إلى الاستراديول estradiol عن طريق فعل الأرومتاز aromatase. البروجسيتيرون الرئيس في النساء قبل الإياس هو 17β-استراديول.
- يمكن أن يتحول التستوستيرون أيضاً إلى الدي هيدرو تستوستيرون dihydroxytestosterone (DHT) بواسطة 5α-ريدوكتاز (5α-reductase). DHT هو هرمون أكثر قوة من التستوستيرون.

السيتوكروم P-450 الأكسيدازات مختلط الوظيفة Cytochrome P-450 mixed-function oxidases. إن معظم التفاعلات في سُبل إنشاء الستيرويدات هي هدركسلة تحفز بفعل السيتوكروم P-450 ذي الأكسيدازات المختلطة الوظيفة (انظر الفصل 20).

علم الأنسجة HISTOLOGY

وظيفة خلية القرابية Thecal cell function

تحول الخلايا القرابية لجريبات غراف graafian follicles الـ17β-الاستراديول إلى التستوستيرون والإسترون إلى الأندروستينيديون Androstenedione.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

مثبطات 5α-ريدوكتاز 5α-Reductase Inhibitors

الدي هيدروتوستيرون dihydrotestosterone هو الأندروجين الفعال في البروستات prostate. يمكن أن تعكس تأثيراته عند المرضى المصابين بفرط تنسج البروستات الحميد benign prostatic hyperplasia، بواسطة مثبط 5α-ريدوكتاز، مثل الفيناستيريد finasteride أو الستيرول النباتي β-سيتوستيرول β-sitosterol.

متلازمة كظرية تناسلية *Adrenogenital Syndrome*

عوز العديد من الإنزيمات التـي تكتنف في تخليق الهرمونات الستيرويدية الكظرية يقود إلى متلازمة بسبب زيادة إفراز الـ ACTH. يلاحظ في كل الأعواز المعروفة بشكل عام انخفاض في تخليق الكورتيزول، الذي هو المنظم الرئيس بالارتجاع لإفراز الـ ACTH الذي يتم تحريه بواسطة النخامى، يؤدي عوز الكوزرتيزول في زيادة تحرير الـ ACTH. بشكل عام أي عوز ينتج زيادة الهرمونات قبل الإحصار وعوز في الهرمونات البعيدة عن الاحصار.

- عوز 3β-هيدروكسي ستيرويد *3β-hydroxysteroid deficiency*. يكون للمرضى أعضاء تناسلية أنثوية female genetalia (لا يوجد أندروجين أو استروجين) ويلاحظ إفراغ ملحي ملحوظ في البول (لا يوجد كورتيكويدات فلزية).
- عوز 17α-هيدروكسيلاز *17α-hydroxylase*. يعاني المرضى من ارتفاع الضغط (زيادة الكورتيكويدات الفلزية) وأعضاء تناسلية أنثوية (لا يوجد أندروجين أو استروجين).
- عوز 21α-هيدروكسيلاز *21α-hydroxylase* (الأكثر شيوعاً، عرف منه عدة تنوعات). فرط إنتاج الأندروجينات يقود إلى استرجال الأعضاء التناسلية masculinization الأنثوية الخارجية وبلوغ مبكر early virilization عند الذكور. يقود عوز الكورتيكويدات المعدنـي إلى فقدان الصوديوم واستنـزاف الحجم volume depletion.
- عوز 11β-هيدروكسيلاز *11β-hydroxylase*. يعاني المرضى من ارتفاع ضغط ملحوظ.

نقاط رئيسية عن الهرمونات الستيرويدية

- البريغنولون هو المشتق الرئيس من الكوليستيرول لتخليق الهرمونات الستيرويدية، البروجيستيرون الذي يشتق من البريغنولون هو الطليعة لكل الهرمونات الستيرويدية الأخرى.
- تشتق الهرمونات الأنثوية من هرمونات ذكرية، وهي بدورها تشتق من الهرمونات الأنثوية.

استقلاب الفسفوغليسيريد
PHOSPHOGLYCERID METABOLISM

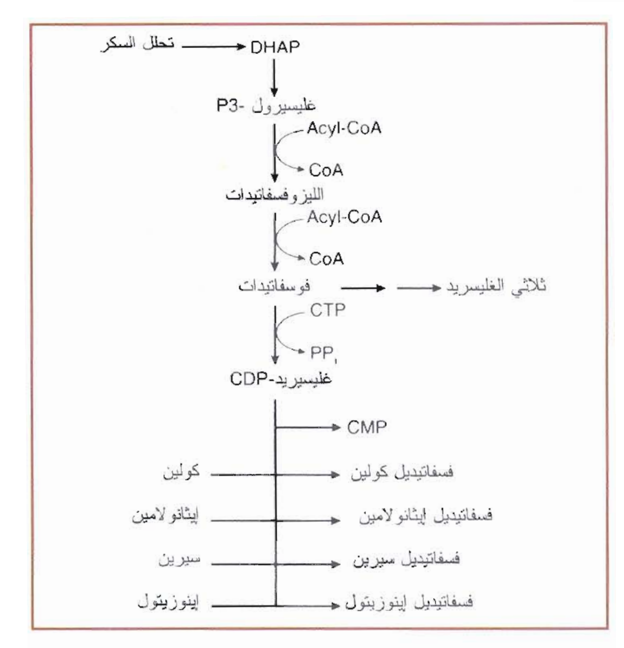
الفسفوغليسيريدات هي شحوم قطبية. وتختلف عن ثلاثيات الغليسريد في واحد من الروابط الأسترية على جزيء الغليسيرول حيث يؤستر مع الفسفات بدلاً من مجموعة أسيل. كما ورد في الفصل 10، فإن حمض الفسفاتيديك هو متوسط Intermidiate في سبيل تخليق ثلاثيات الغليسريد. على أي حال فإنها تخدم كطليعة لعدد كبير من الفسفوغليسيريدات الأخرى التـــي تقدم وظائف بنيوية مختلفة في أغشية الخلية وشحوم الدم.

تخليق الفسفوغليسيريدات البسيطة
Synthesis of Simple Phosphoglycerides

طليعة الغليسيريد-CDP (CDP-Glyceride precursor)

يمكن أن تخلق كحولات الفسفاتيديل من الطليعة الستيدين دي فسفات دي غليسيريد cytidine diphosphate diglyceride (CDP ثنائي غليسيريد)، الشكل الفعال من حمض الفسفاتيديك (الشكل 9.11). يتفاعل حمض الفسفاتيديك مع السيتيدين ثلاثي الفسفات (CTP) لينتج CDP-ثنائي الغليسيريد والبيروفسفات:

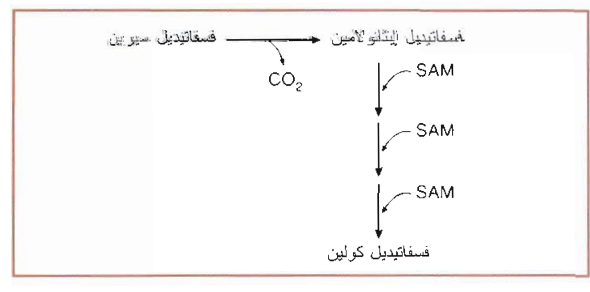
- يتفاعل CDP- ثنائي الغليسيريد مع الكولين ليشكل الفسفاتيديل كولين phophatidylcholine.
- يتفاعل CDP- ثنائي الغليسيريد مع الإيتانولامين لينتج الفسفاتيديل إيتانولامين phosphatidylethanolamine
- يتفاعل CDP- ثنائي الغليسيريد مع السيرين لينتج الفسفاتيديل سيرين phosphatidylserine.
- يتفاعل CDP- ثنائي الغليسيريد من الإينوزيتول ليشكل الفسفاتيديل إينوزيتول phosphatidylinositol .



الشكل 9.11: تخليق كحولات الفسفاتيديل من الـــ CDP- ثنائي الغليسيريد.

الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل سيرين
phophatidylcholine from phosphatidylserine

ينـــزع أولاً كربوكسيل الفسفاتيديل السيرين بتفاعل يتطلب البيريدوكسال فسفات (فيتامين B_6) ليشكل الفسفاتيديل إيتانولامين. يمكن أن يتشكل عندها الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل إيتانولامين مع إضافة ثلاث مجموعات ميتيل من S-أدينوزيل ميثيونين إلى المجموعة الأمينية الأولية للإيتانولامين (الشكل 10.11).



الشكل 10.11: تخليق الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل سيرين.

طلائع كحول الـــ CDP (CDP-alcohol precursors)

يمكن أن يفعّل الكولين القوتـــي أو الكولين والإيتانولامين الناجمان من تقلب الشحوم الفسفورية بواسطة الكينازات إلى CDP-الكولين وCDP-إيتانولامين. الـــ CDP-كولين في هذا

السبيل يضيف الكولين إلى ثنائي الغليسيريد مع تحرير CMP حر (الشكل 11.11).

الشكل 11.11: إنقاذ الكولين والإيثانولامين بالاقتران مع CDP

الفسفوليبيدات المعقدة Complex Phosphlipids

إيترات الغليسيرول glycerol ethers

إذا استبدلت مجموعة الأسيل على كربون الغليسيرول رقم 1 بمجموعة أسيل غير مشبعة فإنها ترتبط برابط إيتري عوضاً عن الرابط الاستري، والناتج يكون مولد البلازمين plasminogen. ومولد البلازمين الأكثر شيوعاً هو الفسفاتيديل إيثانولامين والفسفاتيديل كولين، اللذان يوجدان بتراكيز عالية في العصب والقلب على التوالي، حيث يعتقد أنهما يقدمان وقاية من الكرب التأكسدي oxidative stress.

إذا ارتبط الإيتر إلى مجموعة أسيل غير مشبعة ومجموعة الأسيل تأسترت إلى الكربون 2، يكون الناتج العامل المفعل للصفيحات platelete-activating (PAF). يسبب الـ PAF تكدس aggregation الصفيحات بتراكيز 10^{-11} مول/ل (الشكل 12.11).

الشكل 12.11: مقارنة بنى البلازمالوجين والفسفوغليسيريد.

الكارديوليبين cardiolipin

يرتبط جزيئات من حمض الفسفاتيديك بروابط استرية إلى الغليسيرول مما يخلق جزيئاً متناظراً يدعى الكارديوليبين. يتواجد الشحم الفسفوري الذي وصف لأول مرة في متقدرات القلب، بتراكيز عالية في الغشاء المتقدري الداخلي.

الشكل 13.11: فعل الفسفوليبازات.

الفسفوليبازات Phospholipases

توجد إنزيمات الفسفوليباز في المفرزات البنكرياسية كما توجد في الأنسجة. وهي تلعب دوراً في الذيفانات toxins والسموم venoms في هضم الأغشية لتسمح بانتشار الإنتان infection. بالإضافة إلى وظيفتها الهاضمة في عودة دورة الطلائع recycling، فإن لها أدواراً في التنبيغ الإشاري signal transduction.

- *الفسفوليباز A_1 وA_2 (Phospholipase A_1 and A_2)* تزيل مجموعات الأسيل لتشكل الليزوفسفوليبيدات lysophos-pholipids (الشكل 13.11). هذه هي الخطوة الأولى في إعادة تشكيل remodeling الشحميات الفسفورية، حيث يمكن لمجموعات أسيل مختلفة أن تؤستر على C1 وC2 لتنتج العديد من الشحميات الفسفورية.
- *تحرر الفسفوليباز A_2* حمض الأراكيدونيك arachidonic acid، وهو طليعة لإنشاء البروستاغلاندين. توجد الأراكيدونات والحموض الدهنية عديدة اللا إشباع بشكل أساسي على الموضع C2 من الغليسيرول في الشحميات الفسفورية.
- *يحرر الفسفوليباز C (Phospholipase C)* إشارتين داخل خلوية قويتين، وهما ثنائي أسيل غليسيرول والإينوزيتول ثلاثي الفسفات، من الفسفاتيديل إينوزيتول 4،5-بيس

فسفات phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (انظر الفصل 5).

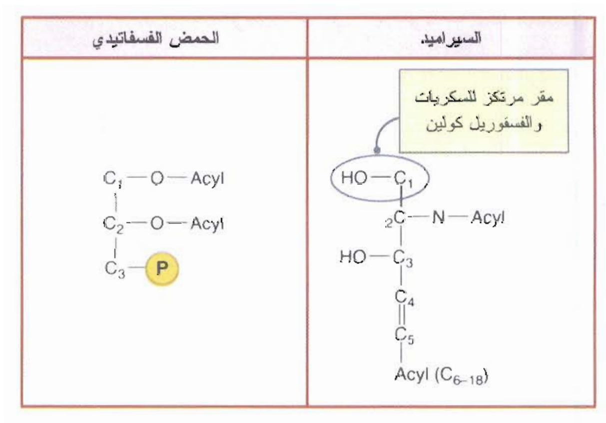
- *يولد الفسفوليباز D (Phospholipase D)* حمض الفسفاتيديك من شحميات فسفورية مختلفة.

متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

يصاب حوالي 100,000 رضيع في الولايات المتحدة بـ RDS (داء الغشاء الهياليني hyaline membrane disease) سنوياً. تنجم RDS بسبب نقص إنتاج العامل الفاعل بالسطح surfactant في الرئتين عند الخدج premature infants. المكون الأساسي للعامل الفاعل بالسطح الرئوي هو الليسيتين ثنائي البالميتويل dipalmitoyl lecithin (مصطلح عام للفسفاتيديل كولين). يزداد التوتر السطحي في الحويصلات الرئوية عندما ينخفض تركيز العامل الفاعل بالسطح. يسبب هذا انخماص collapse أجزاء من الرئتين فيقلُّ بشكل حاد تبادل الـ O_2 وCO_2.

نقاط رئيسية عن متلازمة الضائقة التنفسية

- لكل من ثلاثيات الغليسيريد والفسفوغليسيريدات طليعة مشتركة هي حمض الفسفاتيديك.
- الشحميات الفسفورية هي المكون الأساس للأغشية الخلوية.



الشكل 14.11: بنية السيراميد مقارنة مع الحمض الفسفاتيدي.

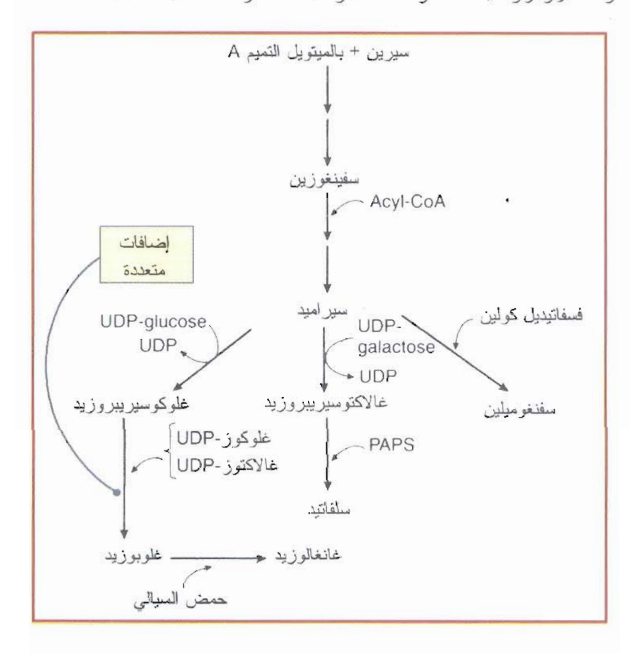
استقلاب السفنغوليبيد
SPHINGOLIPID METABOLISM

السفينغوليات سُمِّيت بهذا الاسم نسبة للسفينغوزين الذي يقابل الغليسيرول في الشحميات الفسفورية (الشكل 14.11). تقدم السفينغوليبيدات دوراً بنيوياً ومتميزاً في الأغشية ويتم تخليقها في الخلايا عند الحاجة لها.

إنشاء السيراميد Ceramide Synthesis

يتم اشتقاق السفينغوليبيدات من طليعة مشتركة، السيراميد (الشكل 15.11). ينتج السيراميد عن طريق تكاثف وتعديل البالميتول تميم A والسيرين لينتج السفينغوزين. يتحول السفينغوزين إلى السيراميد عن طريق إضافة مجموعة أسيل إلى المجموعة الأمينية على الكربون 1 لهيكل السفينغوزين. ترتبط مجموعة الأسيل بشكل أميدي غير قابل للتصبن.

يتم بعدها تحويل السيراميد إلى السفينغوميلين والسيروبروسيدات والغانغاليوسيدات والسلفاتيدات.

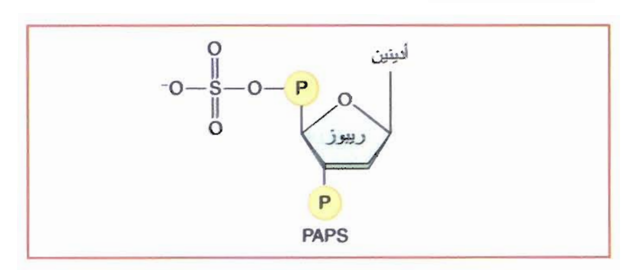


الشكل 15.11: مراجعة سبل تخليق السفينغوليبيد.

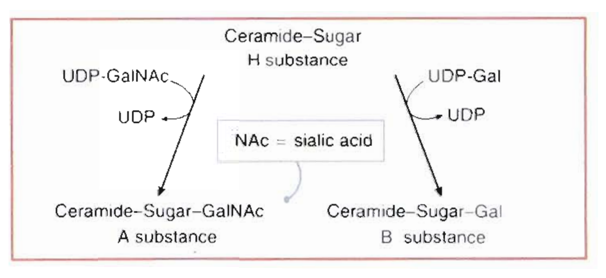
- *السفينغوميلين sphingomyelin* ينتج عن طريق تفاعل الفسفاتيديل كولين مع السيراميد. السفينغوميلين هو سفينغوفسفوليبيد وهو مكون هام لميلين Myelin الخلية العصبية.
- *السيريبروزيدات cerebrosides* تتشكل عن طريق إضافة سكاكر معتدلة أو أمينية إلى السيراميد. تنتج الغلوكوسيريبروزيدات عن طريق تفاعل الغلوكوز- UDP

مع السيراميد. إضافة أخرى من الغالاكتوز أو الغلوكوز من طلائع UDP تنتج الغلوبوزيد gluboside .

- *الغانغليوزيد gangaliosids* يتم إنتاجها عن طريق إضافة مجموعة واحدة أو أكثر من حمض السياليك sialic acid (يدعى أيضاً حمض – أسيتيل نورامينيك -N-acetylneur aminic acid) إلى السيروبروزيد.
- *السلفاتيدات sulfatids* يتم إنتاجها عن طريق إضافة السلفات من الطليعة 3′-فسفو أدينوزين-5′-فسفوسلفات 3′-phosphoadenosine-5′-phosphosulfate (PAPS، الشكل 16.11) إلى الغالاكتوسيروبروزيد galactocerebroside. (ينتج هذا الغليكوسفينغوليبيد glycosphingolipid بشكل مشابه للغلوكوسيروبروزيد ولكن UDP- غالاكتوز هو الطليعة في هذه الحال.)



الشكل 16.11: بنية 3′-فسفوأدينوزين-5′-فسفوسلفات (PAPS).

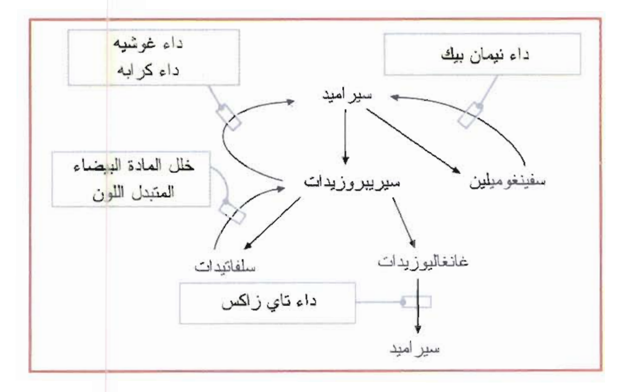


الشكل 17.11: تشكيل المادة A والمادة B لمستضدات زمرة الدم ABO.

مجموعات الدم ABO (ABO Blood Group)

مستضدات الـ ABO التي تحدد تلاؤم خلايا الدم الحمراء (RBCs) خلال نقل الدم هي غليكوسفينغوليبيدات. والسيراميد المصطلح عليه بالمادة H (H substance)، هو مكون لغشاء الـ RBCs، يتم العمل عليه بواسطة GalNAc ترانسفيراز (GalNAc transferase) أو Gal ترانسفيراز (Gal transferase) بهدف تعديل السكر المطرافي لقليل السكريد oligosaccharide (الشكل 17.11).

- *أفراد النمط O* يفتقد الترانسفيرازات (الناقلات) ويوجد لب المادة H على خلايا كريالهم الحمراء.
- *أفراد النمط A* تملك الـ GalNAc ترانسفيراز والمادة A على خلايا كريالهم الحمراء.
- *أفراد النمط B* يملك الـ Gal ترانسفيراز والمادة B على خلايا كريالهم الحمراء.
- *أفراد النمط AB* يملك الـ GalNAc ترانسفيراز وGal ترانسفيراز والمادتان AB على خلايا كريالهم الحمراء.



الشكل 18.11: أعواز الانزيم في هضم اليحلولات للسفينغوليبيدات.

الشحام السفينغولي (أمراض تخزين الشحوم) Sphingolipidosis (Lipid Storage Disease)

تهضم عادة السفينغوليبيدات في اليحلولات lysosomes. حيث تزال السكاكر من النهايات المطرافية لقليل السكريد عن طريق إنزيمات الغليكوزيداز اليحلولية، وعوز أي من هذه الإنـزيمات يحجب إزالة أي من السكاكر المتبقية. ويشار إلى الأمراض الجينية المتعـددة بالشحام السفينغولي والذي ينتج من أعواز في إنزيمات اليحلولات (الشكل 18.11 والجدول 1.11).

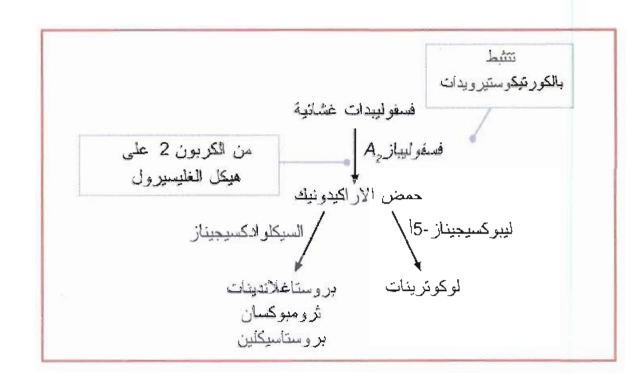
الإيكوسانويدات EICOSANOIDS

الإيكوسانويدات هي جزيئات مرسالية messenger صماوية autocrine (انتشار موضعي إلى الخلية نفسها) ونظيرة صماوية paracrine (انتشار موضعي إلى خلية أخرى من نمط

الجدول 1.11: الشحام السفينغولي الشائع

الانزيم المعوز	اسم الداء	الأعراض
انزيم الفينغوميالينار Sphingomyelinase	داء نيمان بيك Niemann-pick disease	تخلف عقلي، ضخامة كبدية وطحالية
هيكسوزامينيداز Hexosaminidase A	داء تاي زاكس (الشحام السفينغولي الطفلي) Tay- sachs disease	تخلف عقلي، ضعف عضلي، عمى
أريل سلفاتاز Arylsulfatase A	حثل المادة البيضاء المتبدل اللون Metachromatic leukodystrophy	تخلف عقلي، شلل مُترقٍّ
β-غالاكتوزيداز β-galactosidase	داء كرابة Krabb's disease	تدهور عقلي وحركي، عوز الميالين، عمى، صمم
β-غلوكوزيداز β-glucosidase	داء غوشيه (الشحام الغلوكوزيل سيراميدي) Gaucher's disease	ضخامة الكبد والطحال، تخلخل العظم للعظام الطويلة

آخر) تشتق من الحموض الدهنية عديدة اللا إشباع ذات 20 ذرة كربون. وهي تملك عمراً نصفياً مُدَّته 10 ثوان إلى 5 دقائق وتعمل بشكل رئيسي داخل النسيج الذي تولدت فيه. ويوجد ثلاثة صفوف أساسية تشتق من حمض الأراكيدونيك arachidonuc acid: البروستاغلاندينات والترومبوكسانات واللوكوترينات (الشكل 19.11).



الشكل 19.11: مراجعة سبل الإيكوزانويدات.

البروستاغلاندينات Prostaglandins

يتم إنتاج المتوسط البروستاغلانديني، PGH2، عن طريق السيكلوأكسجيناز cyclooxygenase كطليعة للبروستاغلاندينات الأخرى وللترمبوكسانات (الشكل 20.11). يحتوي الـ PGH_2 على حلقة السيكلوبنتان المتشكلة بفعل السيكلوأكسيجيناز (COX). يثبط فعل السيكلو أكسيجيناز بواسطة الأسبرين aspirin والإندوميتاسين indomethacin منتجة تأثيرات مضادة للالتهاب anti-inflammatory وتقلل التقلصات الطمثية menstrual cramps.

تؤثر البروستاغلاندينات تأثيرات بيولوجية مختلفة وواسعة: الالتهاب وتقلص العضلة الملساء smooth muscle contraction واحتباس الصوديوم والماء، تكدس الصفيحات، وإفراز المعدة.

الثرمبوكسانات Thromboxanes

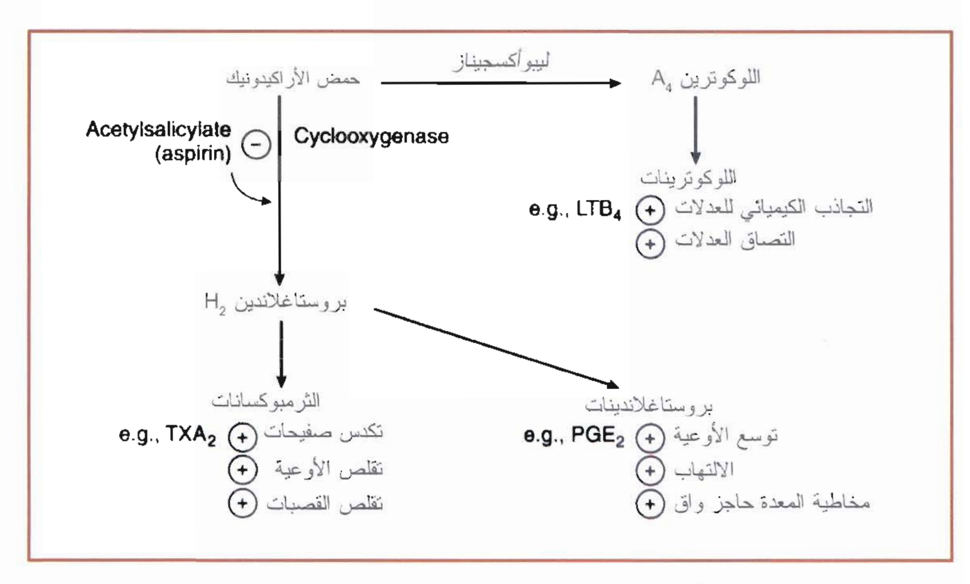
تتشكل الثرمبوكسانات عن طريق فعل مخلقة الثرمبوكسان thromboxane synthetase على الـ PGH_2. الثرومبوكسان A_2 (TXA_2) ينتج في الصفيحات ويسبب تقلص الشرين arteriole وتكدس الصفيحات. بما أن طليعة الـ PGH_2 تنتج بفعل السيكلوأكسيجيناز، فإن إنشاء الثرومبوكسان يتثبط أيضاً بواسطة الأسبرين والإندوميتاسين، وهذا يقود إلى تطاول زمن التجلط clotting time.

اللوكوترينات Leukotrienes

يتشكل اللوكوترين A_4 عن طريق فعل الليبوأكسيجيناز lipooxygenase على حمض الأراكيدونيك (انظر الشكل 20.11). ينبه اللوكوترين B_4 التجاذب الكيميائي chemotaxis للعدلات neutrophil والالتصاق adhesion. يشار إلى اللوكوترينات C_4 , D_4, E_4 (LTC_4 وLTD_4 وLTE_4) بـ "المواد المتفاعلة ببطء لصدمة التأق" slow reacting substances of anaphylaxis (SRS-A) هذه المواد تتواسط التفاعلات التحسسية allergic reactions، وعوامل جذب الكريات البيض، والالتهاب. لا تتثبط الليبوأكسجيناز بالأسبيرين أو الإندوميتاسين.

نقاط رئيسية عن السفنغوليبيدات والإيكوسانويدات

- يشكل السيراميد بنية اللب للسفنغوليبيدات
- الإيكوسانويدات ذات عمر نصفي قصير وتنتج محلياً، وهي جزيئات إشارية تعمل محلياً وهي تشتق من حمض الأراكيدونيك.



الشكل 20.11: أمثلة عن تخليق البروستاغلاندينات والثرمبوكسانات واللوكوترينات.

12 استقلاب الحموض الأمينية والهيم
Amino Acid and Heme Metabolism

المحتويات

إنتاج أيونات الأمونيوم ودورة اليوريا
PRODUCTION OF AMMONIA IONS AND UREA CYCLE

بنية الحموض الأمينية توضح ببساطة أنها كربوهيدرات مع نتروجين مرتبط بها (الشكل 1.12).

بيروفات	آلانين
CH_3 $C=O$ $COOH$	CH_3 $C-NH_2$ $COOH$
α- كيتوغلوتارات	غلوتامات
CH_3 $C=O$ CH_2 CH_2 $COOH$	CH_3 $C-NH_2$ CH_2 CH_2 $COOH$
أوكزالوأسيتات	أسبارتات
$COOH$ $C=O$ CH_2 $COOH$	$COOH$ $C-NH_2$ CH_2 $COOH$

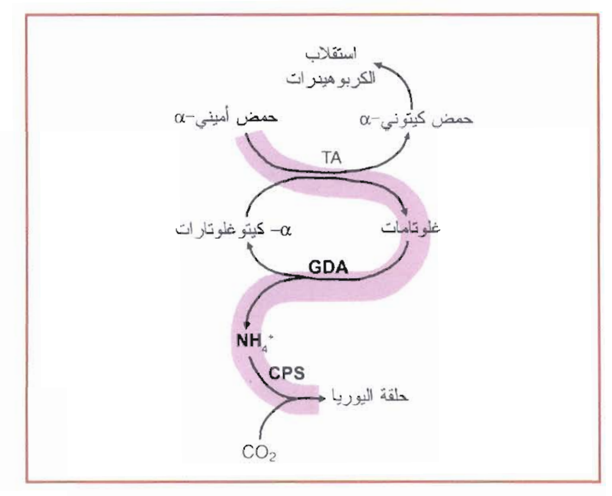
الشكل 1.12: مقارنة أزواج الكربوهيدرات – الحموض الأمينية.

عند عدم الحاجة للحموض الأمينية في تخليق الجزيئات الحاوية على النتروجين الأخرى يمكن أن تتحول إلى الكربوهيدرات. عندما تتم إزالة النتروجين من الحمض الأميني، فإن هيكل الكربوهيدرات المتبقي يتحول إما إلى البيروفات أو إلى متوسطٍ ما من حلقة حمض السيتريك لإنتاج الطاقة أو لاستحداث السكر gluconeogenesis. إن الأمونيا سامة، لذلك سبيل التخلص من نتروجين الحموض الأمينية

صمم لتحويل النتروجين إلى اليوريا المركب المعتدل غير السام والذي يفرغ في البول.

جريان النتروجين من الحموض الأمينية إلى اليوريا
Flow of Nitrogen from Amino Acids to Urea

ينقل نتروجين الحمض الأميني إلى حلقة اليوريا في ثلاث خطوات: نقل الأمين وتشكيل الأمونيا وتشكيل اليوريا (الشكل 2.12)

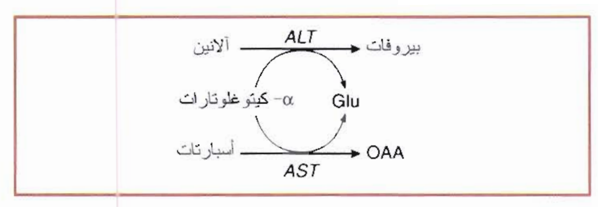


الشكل 2.12: مراجعة إنتاج الأمونيا واليوريا من الحمض الأميني. N_2. CPS إنزيم مخلقة الكرباموئيل فسفات وGDH إنزيم نازعة هيدروجيناز غلوتامات وTA: إنزيم ناقلة الامين

تفاعلات نقل الأمين Transamination Reaction

عندما يخضع الحمض الأميني إلى نزع أمين مع الـ α-كيتوغلوتارات لينتج الغلوتامات، يكون إنجبال نتروجين الحمض الأميني قد بدأ طريقه النهائي إلى اليوريا. تحفز هذه التفاعلات بناقلات الأمين (ترانس أمينازات transaminases) التي تنقل المجموعة الأمينية α-من الحمض الأميني إلى الـ α-كيتوغلوتارات منتجة الغلوتامات. يوجد إنزيمان لنقل الأمين هامين سريرياً يخدمان كواصمين Markers لتخرب الكبد عندما يظهران بتراكيز عالية في الدم:

- *الإنزيم ناقل أمين الأسبارتات aspartate aminotransferase*: تحفز نقل الأمين العكوس للنتروجين بين الأسبارتات والغلوتامات (الشكل 3.12).
- *الإنزيم ناقل أمين الألانين alanine aminotrasferase*: تحفز نقل الأمين العكوس للنتروجين بين الألانين والبيروفات.



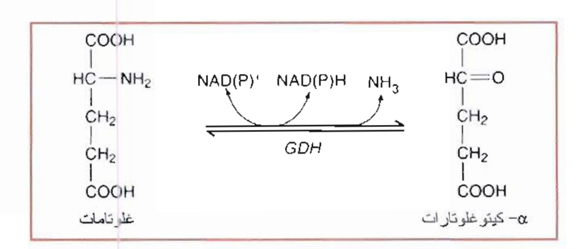
الشكل 3.12: إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST) إنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)

وتتطلب ناقلات الأمين البيريدوكسال فسفات pyridoxal phosphate، الشكل الفعال من فيتامين B_6 (البيريدوكسن pyridoxine)، كتميم إنزيمي coenzyme.

> **العلوم العصبية NEUROSCIENCE**
>
> **النواقل العصبية من الحموض الأمينية Amion Acid Neurotransmitters**
>
> تخلّق نازعات كربوكسيل الغلوتامات. يعدّ الـ GABA كمثبط للنواقل العصبية في الجهاز العصبي المركزي، كما الحموض الأمينية وحيدة الكربوكسيل الغليسين، β-آلانين والتورين. هذا خلافاً للحموض الأمينية ثنائية الكربوكسيل الغلوتامات والأسبارتات التي تعتبر استثارية.

تشكل الأمونيا Formation of ammonia

نزع أمين الغلوتامات تأكسدياً oxidative deamination إلى الـ α-كيتوغلوتارات في المطرس المتقدري mitochondrial matrix ينتج الأمونيا الحرة (الشكل 4.12). يحفز هذا التفاعل بواسطة الإنزيم نازع هيدروجين الغلوتامات glutamate dehydrogenase (GDH)، منتجة إما الـ NADH أو الـ NADPH . وهذا التفاعل عكوس ويمكن أن يضمن الأمونيا الحر إلى الـ α-كيتوغلوتارات ليشكل الغلوتامات عند الحاجة لها. إن الأمونيا المتحررة في المطرس المتقدري تخدم كطليعة لحلقة اليوريا.



الشكل 4.12: تفاعل إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات (GDH).

تشكيل اليوريا Formation of urea

تبدأ حلقة اليوريا في المطرس المتقدري وتنتهي بتشكيل اليوريا في الهيولى (الشكل 5.12).

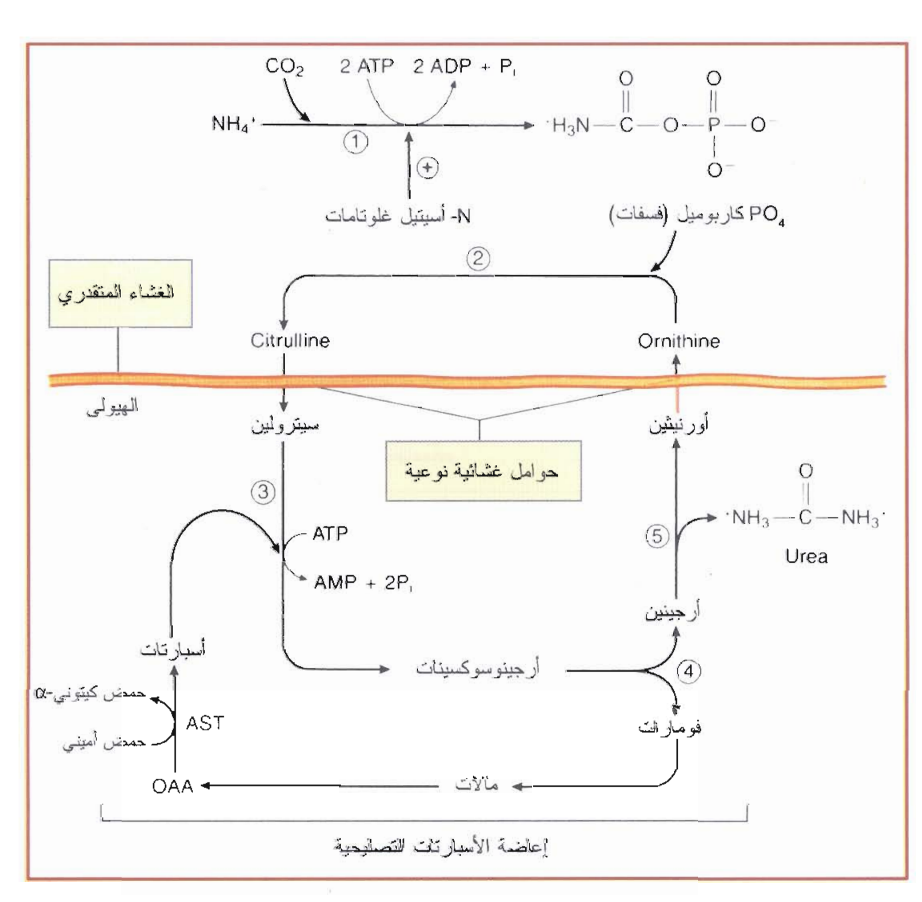
1. *الإنزيم المخلق الكارباموبل فسفات* *Carbamoy phosphate synthetase I (CPSI)*: ترتبط أيونات الأمونيا مع ثاني أكسيد الكربون والـ ATP لينتج الكارباموبل فسفات (الشكل 5.12)

2. *الإنزيم ناقل كارباموبل الأورنيثين*: يتكثف الكارباموبل فسفات مع الأورنيثين ليتشكل السيترولين. يوجد لكل من الأورنيثين والسيترولين حوامل نقل غشائية نوعية في الغشاء المتقدري.

3. *الإنزيم المخلق حمض الأرجينوسوكسينيك* *Argininosuccinic acid synthetase*: في الهيولى يتكاثف السيترولين وحمض الأسبارتيك لتشكيل الأرجينوسوكسينات.

4. *الأرجينينوسوكسيناز* *Argininosuccinase*: تشطر الأرجينينوسوكسينات لتشكل الفومارات والأرجينين.

5. *الأرجيناز* *arginase*: يشطر الأرجينين لتحرير اليوريا وتوليد الأورنيثين.



الشكل 5.12: حلقة اليوريا. انظر النص للإنزيمات المرقمة.

معاوضة الأسبارتات التصليحية

Anaplerotic Replacement of Aspartate

تستنزف حلقة اليوريا الفعالة بسرعة الأسبارتات الهيولي عن طريق تشكيل الأرجينينوسوكسينات. تمنع الآلية التصليحية هذا الاستنزاف عن طريق تحويل الفومارات إلى الأوكزالوأسيتات (انظر الشكل 5.12)، الذي يمكن أن يتحول إلى الأسبارتات بمجموعة مختلفة من الإنزيمات من الأشكال المتموضعة في المتقدرة.

تنظيم حلقة اليوريا Urea cycle regulation

المدى القصير Short term

تقوض الحموض الأمينية الزائدة، مباشرة بعد وجبة عالية البروتين، مع إنتاج كميات كبيرة من الأمونيا. ينجز هذا بفعل إنزيم مخلقة الكارباموبل فسفات I، الذي يفعل تفارغياً بواسطة N-أسيتيل غلوتامات. ويتم إنشاء هذا المستفعل الإيجابي من

أستيل التميم A والغلوتامات، وينبه هذا التفاعل بالأرجينين. ترتفع كل هذه المتوسطات في الكبد بعد وجبة عالية البروتين. (ملاحظة: مخلقة الكاربامويل فسفات I الهيولية المشاركة في تخليق البيريميدين لا تنظم بواسطة N-أسيتيل غلوتامات).

المدى الطويل Long term

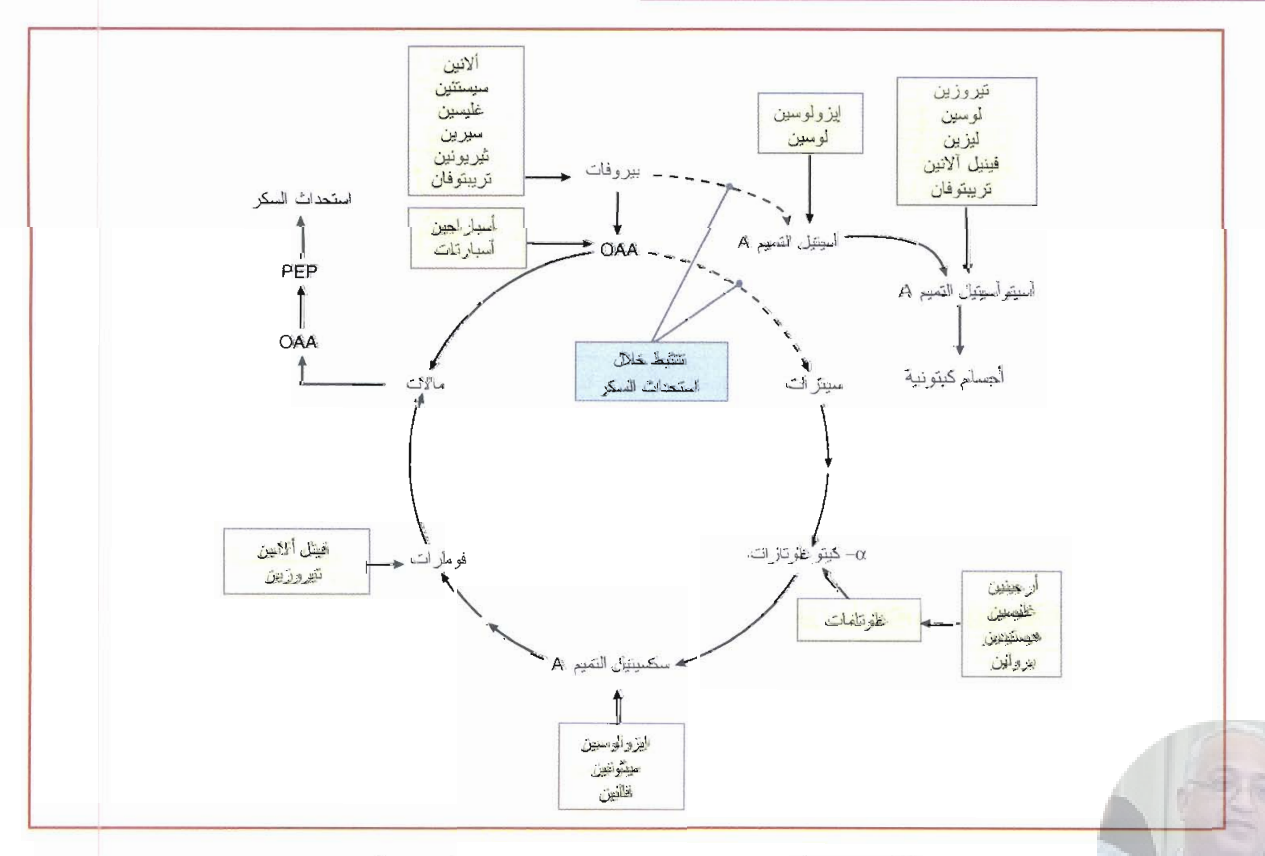
تفعل المستويات المرتفعة من الأمونيا جينات إنزيمات حلقة اليوريا. تحدث مثل هذه الزيادة المستمرة في الأمونيا خلال المخمصة starvation عندما تتحطم بروتينات العضلة من أجل الطاقة.

نقاط رئيسية عن إنتاج الأمونيا وحلقة اليوريا

- ينقل نتروجين الحموض الأمينية إلى حلقة اليوريا في ثلاث خطوات: (1) نقل الأمين، (2) تشكيل الأمونيا و(3) تشكيل الكارباموبل فسفات.
- يوجد الهيكل الكربوني للأسبارتات في الأوكزالوأسيتات، ويوجد الهيكل الكربوني لحمض الغلوتاميك في الـ α-كيتوغلوتارات.
- يتطلب الشكل المتقدري من مخلقة الكاربامويل فسفات (CPS) للفعالية مستفعل تفارغي إيجابي، هو N-أسيتيل غلوتامات. والشكل السيتوزولي للـ CPS في العصارة الخلوية والذي هو جزء من سبيل تخليق البيريميدين، وهو لا يتطلب أستيل غلوتامات ويستخدم الغلوتامين كمعط للنتروجين لتخليق الكرباموبل فسفات.

تدرك الحمض الأميني
AMINO ACID DEGRADATION

ينتج نقل الأمين لنتروجين الحمض الأميني أيضاً هياكل كربونية على شكل حموض كيتونية-α. تدخل هذه الهياكل الكربونية الاستقلاب المتوسطي في نقاط مختلفة اعتماداً على كونها ستتحول إلى البيروفات أو أستيل تميم A أو الأسيتوأسيتيل تميم A أو متوسطات حلقة حمض السيتريك (الشكل 6.12). تقدم هذه الهياكل الكربونية الركازات اللازمة لاستحداث السكر أو إنتاج الجسم الكيتوني. تتحول الحموض الأمينية المولدة للكيتون ketogenic amino acid إما إلى أستيل التميم A أو الأسيتوأسيتيل التميم A، في حين تتحول الحموض الأمينية المكونة للغلوكوز glucogenic



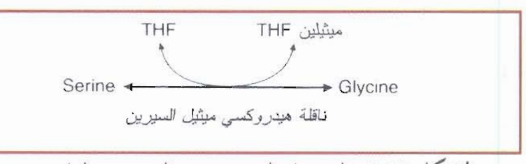
الشكل 6.12: المتوسطات الاستقلابية المتشكلة من تدرك الحمض الأميني.

amino acid إلى البيروفات أو إلى متوسطات حلقة حمض السيتريك.

تحويل الألانين والسيستئين والغليسين والسيرين والثيريونين إلى البيروفات

Alanine, Cysteine, Glycine, Serine, and Threonine Conversion to Pyruvate

الألانين ينتج البيروفات مباشرة عن طريق نقل الأمين، في حين يجب نزع السلسلة الجانبية للسيستئين والسيرين أولاً (انظر الشكل 6.12). يتحول بينياً interconvert الغليسين مع السيرين، مقدماً طريقاً تدركياً إلى البيروفات (الشكل 7.12). والإنزيم ناقل ميتيل هيدروكسيل السيرين، الذي يحول داخلياً الغليسين والسيرين يتطلب الميتيلين رباعي الهيدروفولات كتميم عامل إنزيمي. يتحول الثيريونين أولاً إلى الأمينو أسيتات ومن ثم ينــزع أمينه ليتحول إلى البيروفات.

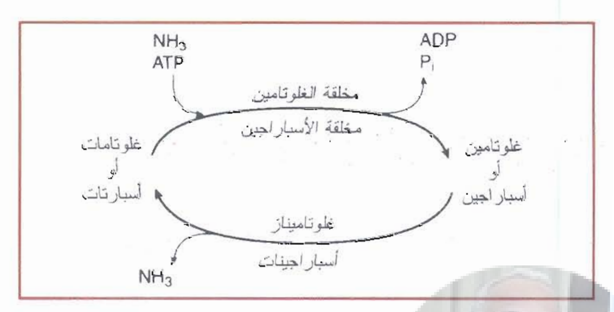


الشكل 7.12: التحويل البينـــي بين السيرين والغليسين.

تحويل الأسبارتات والأسباراجين إلى الأوكزالوأسيتات

Conversion of Aspartate and Asparagine to Oxaloacetate

تنـــزع الأسباراجيناز aspargenase نتروجين الأميد من السلسلة الجانبية للأسباراجين (الشكل 8.12، انظر أيضاً الشكل 6.12) لتنتج الأسبارتات وتتحول الأسبارتات إلى الأوكزالوأسيتات عن طريق نقل الأمين بفعل الـــ AST.



الشكل 8.12: التحويل البينـــي للغلوتامات/الغلوتامين والأسبارتات الأسباراجين.

تدرك الحمض الأميني متفرع السلسلة إلى السوكسينيل تميم A والأسيتوأسيتيل التميم A

Branched-Chain Amino Acid Degradation to Succinyl-CoA and Acetoacetyl-CoA

إن نزع أمين اللوسين والإيزولوسين والفالين (الحموض الأمينية متفرعة السلسلة) ينتج حموضاً كيتونية-α متفرعة السلسلة. تتبع هذه العملية بنـــزع كربوكسيل تأكسدي لهذه الحموض الكيتونية-α بفعل إنزيم نازعة هيدروجين حمض كيتونـــي-α متفرع السلسلة المعقد متعدد الإنزيمي multienzyme complexes، مشابه لذلك المعقد الذي يُحفز أكسدة البيروفات و α-كيتوغلوتارات. فيتحول كل من الفالين والإيزولوسين إلى الأسيتو أسيتيل التميم A (انظر الشكل 6.12).

> **علم الأدوية PHARMACOLOGY**
>
> **الهيستامين Histamine**
>
> إن نزع كربوكسيل الهيستيدين ينتج مباشرة الهيستامين من الهيستيدين. الهيستامين هو موسع أوعية قوي ويتحرر بواسطة الخلايا الجذعية mast cells خلال الاستجابة الأرجية allergic response. وهو يرخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية ويقلص العضلة الملساء في القصبات والأمعاء. يُحصَر العديد من الأدوية الأرجية ارتباط الهيستامين إلى مستقبله، مما يمنع توسع الأوعية ونفوذية الأوعية الشعرية.

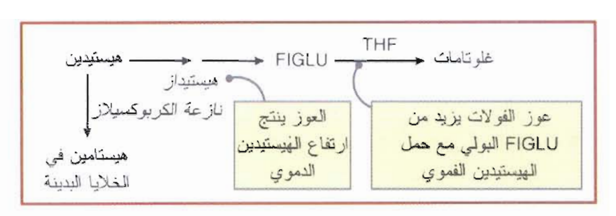
تحويل الغلوتامات والبرولين والأرجينين والهيستيدين إلى α-كيتوغلوتارات

Conversion of Glutamine, Proline, Arginine, and Histidine to α-Ketoglutarate

يتحول الغلوتامين إلى الغلوتامات بفعل الغلوتاميناز glutaminase (انظر الشكل 8.12). وتعدل السلسلة الجانبية للبرولين والآرجينين والهيستيدين لتنتج الغلوتامات (5 ذرات كربون). ثم تتحول الغلوتامات إلى α-كيتوغلوتارات بفعل إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات (الشكل 6.12).

إن تحويل الهيستيدين إلى الغلوتامات يقدم اختباراً لعوز الفولات (الشكل 9.12). إن N-فورميمينوغلوتامات formimminoglutamate (FIGLU) هو متوسط في تقويض الهيستيدين الذي ينتج الغلوتامات. يتطلب هذا التفاعل رباعي هيدروفولات وسوف يزداد الـــ (FIGLU) في البول في

المرضى معوزي الفولات عند إعطائهم حمل هيستيدين فموي oral histidine load. الهيستيداز histidase، وهو إنزيم في هذا السبيل، يكون معوزاً عند وجود الهيستيدين في الدم.

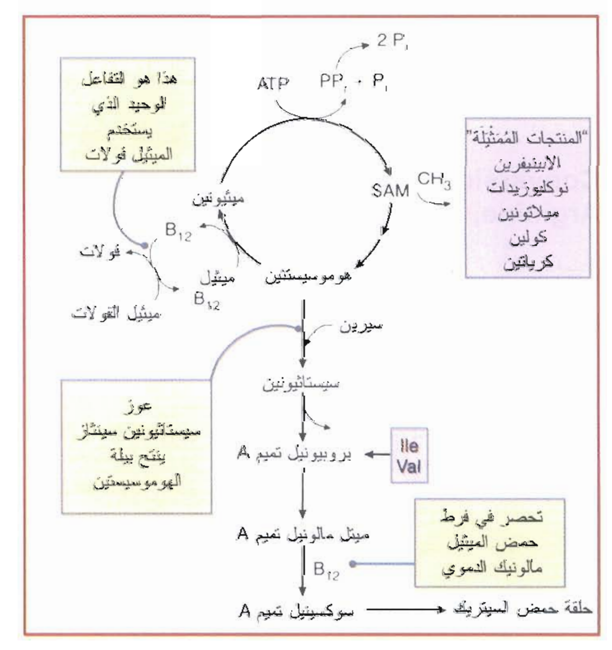


الشكل 9.12: تشكل الـــ FIGLU في استقلاب الهيستيدين.

تحويل المثيونين إلى السوكسينيل تميم A

Convesion of Methionine to Succinyl-CoA

يتحول المثيونين إلى الهوموسيسئين في حلقة الميتيل الفعالة (الشكل 10.2). يحول إنزيم سيستاثيونين سينثاز cystathionine synthase الهوموسيسئين homocysteine إلى السيستاثيونين cystathionine، الذي يتحول عندها إلى البروبيونيل تميم A. ثم يتحول البروبيونيل تميم A إلى السوكسينيل تميم A عن طريق الميثيل مالونيل تميم A (انظر الشكل 6.12).



الشكل 10.12: حلقة الميثيل المفعلة وتدرك الميثيونين.

يتشكل الـــ S-أدينوزل ميثيونين (SAM) S-adenosyl methionine في حلقة الميثيل المفعلة عن طريق نقل مجموعة الأدينوزيل من الـــ ATP إلى كبريت الميثيونين (انظر الشكل 10.12). تنقل مجموعة الميتيل المرتبطة إلى كبريت الميثيونين مباشرة إلى نتروجين أو أكسجين أو كربون متقبل ما acceptor.

SAM+ متقبل ← S-أدينوزل ميثيونين + متقبل مميتل

إن S-أدينوزيل ميثيونين هو المعطي الأساسي لمجموعات الميتيل في تخليق الشحميات الفسفورية والنوكليوتيدات والإيبينيفرين والكارنيتين والميلاتونين والكرياتين.

تحويل الفينيل آلانين والتيروزين إلى الفومارات والأسيتوأسيتيل تميم A

Conversion of Phenylalanine and Tyrosine to Fumarate and Acetoacetyl-AoA

يتدرك الفينيل آلانين والتيروزين إلى الهوموجنتيستات وينتهي إلى الفومارات والأسيتوأسيتات (انظر الشكل 6.12).

تدرك التربتوفان والليزين

Degradation of Tryptophan and Lysine

يتدرك كل من التربتوفان والليزين إلى أسيتل تميم A. على أي حال يوجد التربتوفان بكميات مهملة في البروتينات ومشاركته في استقلاب الطاقة ذات أهمية دنيا، ودوره الأكثر أهمية كطليعة للنياسين niacin والسيروتونين serotonin والميلاتونين melatonin (انظر لاحقاً، انظر الشكل 6.12).

نقاط رئيسية عن تدرك الحمض الأميني

- نقل الأمين لنيتروجين الحمض الأميني ينتج أيضاً هياكل كربونية للحموض الأمينية كحموض كيتونية-α والتي تدخل الاستقلاب المتوسطي كبيروفات أو أسيتل التميم A أو أسيتوأسيتيل التميم A أو متوسطات حلقة حمض السيتريك.
- تتدرك الحموض الأمينية متفرعة السلسلة في سبيل يشابه سبيل أكسدة البيروفات و α-كيتوغلوتارات بشكل متميز.
- يشمل تحويل الهيستيدين إلى الغلوتامات تشكيل الـــ FIGLU، الوسيط الذي يظهر في بول المرضى معوزي الفولات عند إعطائهم حمل هيستيدين.
- يتشكل الـــ S-أدينوزل ميثيونين خلال حلقة الميتيل المفعلة ويخدم كمعط أساسي لمجموعات الميتيل في تخليق الهرمونات والنوكليوتيدات وشحميات الغشاء.

التخليق البيولوجي للحموض الأمينية ومشتقات الحمض الأميني

BIOSYNTHESIS OF AMINO ACIDS AND AMINO ACID DERIVATIVES

الحموض الأمينية التـــي يمكن أن تخلق هياكلها الكربونية تدعى بالحموض الأمينية غير الأساسية nonessential، في حين تلك التـــي يجب أن يحصل عليها من القوت يصطلح على تسميتها بالأساسية essential (الجدول 1.12). يعتمد تخليق السيستئين والتيروزين على كفاية المثيونين والفينيل آلانين القوتـــي.

الجدول 1.12: الحموض الأمينية الأساسية وغير الأساسية

الحموض الأمينية الأساسية	الحموض الأمينية غير الأساسية ومصادرها
الهيستيدين (His)	بيروفات ← ألانين (Ala)
الإيزولوسين (Ile)	حلقة اليوريا ← أرجنين (Arg)
اللوسين (Leu)	الأوكزالوأسيتات (OAA) ← أسبارجين (Asn)
الليزين (Lys)	حمض الاسبارتيك ← الأوكز الأستيتات
المثيونين (Met)	α-كيتوغلوتارات (α-KG) ← حمض الغلوتاميك
الفينيل الانين (Phe)	α-كيتوغلوتارات (α-KG) ← غلوتامين (Glx)
التيريونين (Thr)	بيروفات ← غليسين (Gly)
التريبتوفان (Trp)	غلوتامات ← برولين (Pro)
الفالين (Val)	3- فسفوغليسيرات ← سيرين (Ser)
	إذا تم تقديم الطليعة في القوت:
	المثيونين في القوت ← سيستئين (Cys)
	الفينيل الانين في القوت ← التيروزين (Tyr)

تخليق الغلوتامات والألانين والأسبارتات

Synthesis of Glutamate, Alanine, and Aspartate

يقرن إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات glutamate dehydrogenase أيونات الأمونيا الحرة إلى α-كيتوغلوتارات لينتج الغلوتامات عن طريق عكس نزع الأمين التأكسدي oxidative deamination (انظر الشكل 4.12). يقدم عندها الغلوتامات مصدراً للنتروجين عن طريق نقل أمين مع البيروفات إلى الألانين، والأوكزالوأسيتات لتحويل إلى الأسبارتات.

تخليق الغلوتامين Synthesis of Glutamate

ينتج تخليق الغلوتامين من الغلوتامات في تفاعل يتطلب طاقة (انظر الشكل 7.12).

تخليق السيرين والغليسين

Synthesis of Serine and Gglycine

يخلـــق السيـــرين خلال تحويل 3-فسفوغليسيـــرات إلى 3-الفسفوبيروفات ثم ينـــزع أمينها لتشكل 3-فسفوسيرين. يتشكل السيرين عن طريق نزع استر الفسفات. يتشكل الغليسين من السيرين في تفاعل يتطلب الفولات (الشكل 7.12).

تخليق السيستئين Synthesis of Cysteine

يشتق الهوموسيستئين من الميثونين القوتـــي الذي ينضم مع السيرين لينتج السيستاثيونين. يشطر بعدها السيستاثيونين لينتج السيستئين وأيون أمونيا وα-كيتوغلوتارات. ينـــزع كربوكسل الـــ α-كيتو غلوتارات ليشكل البروبيونيل تميم A.

تخليق الكاتيكولامينات والميلانين من الفينيل ألانين والتيروزين

Synthesis of Catecholamines and Melanine from Phenylalanine and Tyrosine

يحول الفينيل آلانين إلى التيروزين بفعل الفينيل ألانين هيدروكسيلاز phenylalanin hydroxylase. إن الفينيل ألانين هيدروكسيلاز هو أكسيداز وظيفة مختلطة Mixed function تستخدم تميم العامل رباعي هيدروبيوبترين tetrahydro-biopterin لتتصل الـــ O_2 الجزيئي، مضيفة ذرة واحدة إلى حلقة الفينيل آلانين وتحول الأخرى إلى ماء. يحوي رباعي هيدروبيوبترين على بنية حلقة البتريدين الموجودة في حمض الفوليك، لكنها تخلق في الجسم لذلك فهي ليست فيتاميناً. يعاد تجدد هيدروبيوبترين بفعل إنزيم مختزلة ثنائي هيدروبيوبترين dihydrobioptrine reductase والـــ NADPH (الشكل 11.12).

تنتج هدركسلة التيروزين 3,4-دي هيدروكسي فينيل ألانين 3,4-dihydroxy phenylalanine(DOPA). وإن سبيل الـــ DOPA فعال في النسيج العصبـــي ولب الكظر adrenal medulla. ينـــزع كربوكسيل الـــ DOPA لينتج 3,4-دي

هيدروكسي فينيل إيتيل أمين 3,4-dihydroxyphenyl-ethylamine (دوبامين dopamine)، الذي يهدركسل لاحقاً لينتج النورإيبينيفرين norepinephrine. متيلة الـ DOPA باستخدام SAM كمعط للميتيل ينتج الإيبينيفرين epinephrine. في الخلايا الميلانينية melanocytes يؤكسد الـ DOPA إلى الدوباكينون dopaquinone، الذي يتبلمر إلى الميلانين وهو صباغ الجلد.

تخليق السيروتونين والميلاتونين

Synthesis of Serotonine and Melatonine

هيدروكسيلاز التربتوفان tryptophane hydroxylase تحول التريبتوفان إلى 5-هيدروكسي تربتوفان، الذي يتحول إلى السيروتونين 5-هيدروكسي تربتامين، [5-HT]. يحدث تخليق السيروتونين في الوطاء hypothalamus وجذع الدماغ brainstem والغدة الصنوبرية pineal gland والخلايا أليفة الكروم chromaffin في الأمعاء. ينتج الميلاتونين من السيروتونين في الغدة الصنوبرية خلال طور الظلام من حلقة ضوء/ظلام ويشارك أيضاً في تنظيم حلقة نوم/استيقاظ (الشكل 12.12).

تخليق الكرياتين فسفات

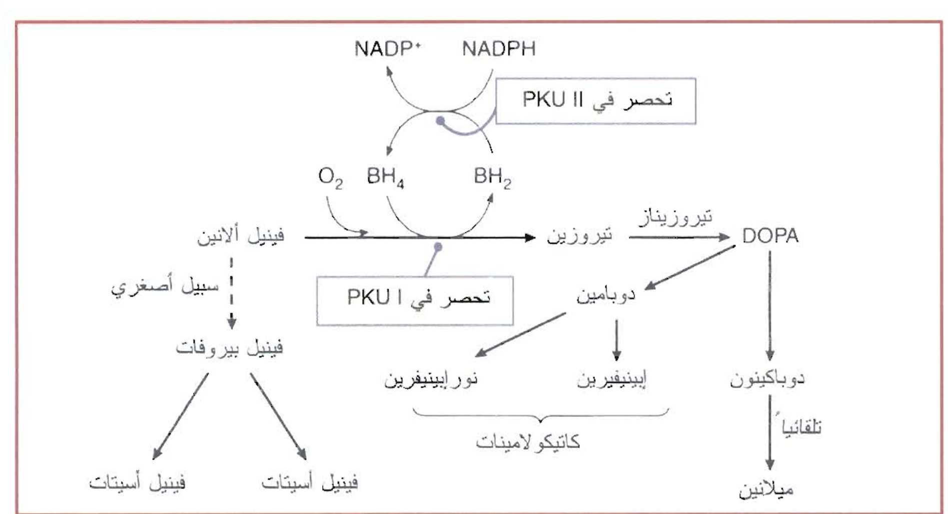
Synthesis of Creatine Phosphate

إن الكرياتين فسفات هو مركب اختزانـــي عالي الطاقة في العضلة ويشتق من الأرجينين والغليسين والـ SAM. يتحلقن الكرياتين تلقائياً لينتج الكرياتينين بمعدل ثابت. ومعدل إفراغ الكرياتينين في البول مفيد في تقييم الوظيفة الكلوية.

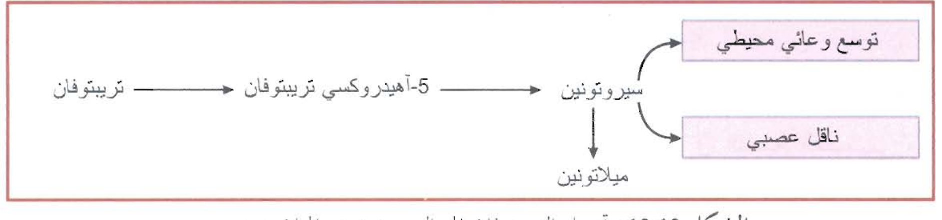
تخليق عديدات الأمين من الأورنيثين والـ S-أدينوزيل ميثيونين منزوع الكربوكسيل

Synthesis of the Polyamines from Ornithine and Decarboxylated S-Adenosylmethionine

يظهر إنزيم نازعة كربوكسيل الأورنيثين بتراكيز متزايدة حال دخول الخلية حلقة التضاعف. وهو حفز سبيل تخليق عدة عديدات أمين تلعب دوراً في تخليق الـ DNA. إن نزع كربوكسيل الأورنيثين ينتج البوتريسين putrescine، عديد الأمين الأول في السبيل. بعدها يتفاعل البوتريسين مع الـ SAM لينتج السبيردين spermidine. أخيراً يتفاعل السبيرميدين مع SAM لينتج السبيرمين spermine.



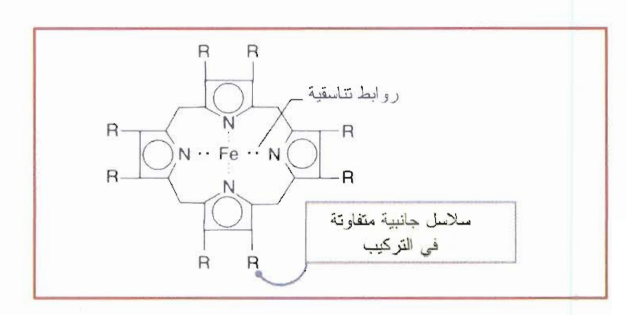
الشكل 11.12: تخليق الكاتيكولامينات، وDOPA والميلانين من الفينيل ألانين والتيروزين. BH_2: دي هيدروبيوبترين وBH_4: تتراهيدروبيوبترين.



الشكل 12.12: تحويل التريبتوفان إلى السيروتونين والميلاتونين.

استقلاب الهيم HEME METABOLISM

الهيم هو جزيء مستوٍ حلقي (عجلة wheel) مع وجود ذرة الحديد في المركز (الشكل 13.12) وترتيب لا متناظر asymmetric للسلاسل الجانبية حول الإطار. تتصل أربع حلقات بيرول بواسطة جسور ميتينيل methenyl (حلقة رباعية البيرول tetrapyrrol) تشكل إطار العجل. يستخلب الحديد في المكان بواسطة الارتباط المتناسق مع نتروجينات البيرول للبرفيرين porphyrin.



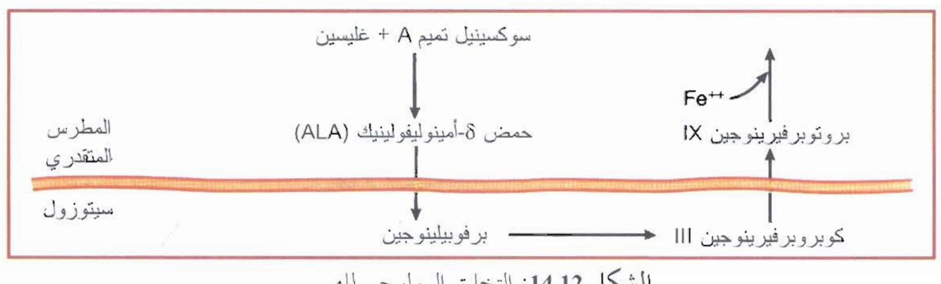
الشكل 13.12: بنية الهيم.

تخليق الهيم Heme Synthesis

الخطوة محددة السرعة rate-limiting step في تخليق الهيم هي تكثف السوكسينيل تميم A والغليسين ليشكلا حمض δ-أمينوليفولينك (ALA) δ-aminolevulinic acid. يحفز هذا التفاعل بفعل إنزيم متقدري هو سينثيتاز ALA (ALA synthetase) تتثبط ترجمة mRNA لـ سينثيتاز ALA بالهيم، بالتالي يقدم الهيم تثبيطاً ارتجاعياً لتخليقه ذاتياً (الشكل 14.12).

يحفز ديهيدراتاز ALA تكاثف جزيئين من ALA ليشكل البرفوبيلينوجين porphobilinogen في الهيولى. تتثبط ديهيدراتاز ALA بالرصاص، مما يسبب تراكم ALA الذي يقود إلى إفراغه في البول، وهذا تشخيصي للانسمام بالرصاص.

يتم تحضير حلقنة وتعديل البرفوبيلينوجين لتنتج الكوبروبرفيرينوجين III (copropor-phyrinigen III). في الهيولى. ينقل الكوبروفيرينوجين III عائداً إلى المتقدرة ليتم تعديله لينتج البروتوبرفيرين protoporphyrinIX. كخطوة أخيرة تضاف ذرة الحديد إلى البروتوبرفيرين IX بفعل الفيروكيلاتاز ferrochelatase.



الشكل 14.12: التخليق البيولوجي للهيم.

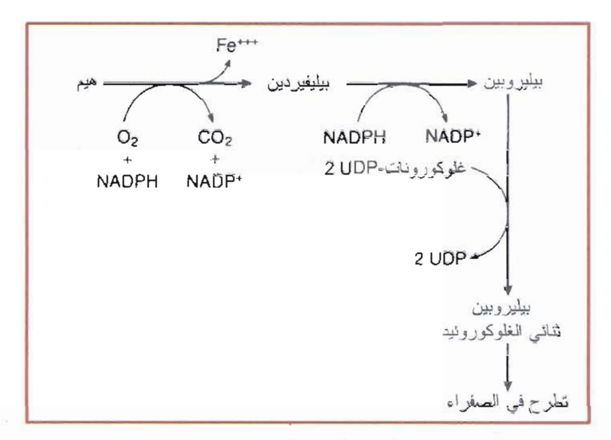
تدرُّك الهيم Heme Degradation

في الطحال تفتح أكسيجيناز الهيم heme oxygenase حلقة الهيم رباعية البيرول لتنتج البيليفيردين biliverdin (verd= أخضر) وجزيئاً واحداً من الكربون وحيد الأكسجين (أكسيجيناز الهيم مماثلة في الوظيفة للسيتوكروم P-450 وحيد الأكسيجيناز Monooxygenase P-450 يتطلب التفاعل NADPH وO_2 الجزيئي. بعدها تنتج مختزلة البيليفيردين biliverdin reductase البيليروبين في تفاعل يتطلب NADPH. إن البيليروبين جزيء كاره للماء، يربط بواسطة الألبومين وينقل إلى الكبد، مكان اقترانه conjugate مع جزيئين من حمض الغلوكورونيك glucuronic acid، لينتج البيليروبين ثنائي الغلوكورونيد bilirubin diglucuronide الذواب في الماء (الشكل 15.12) الذي يفرغ في الصفراء bile.

استقلاب البيليروبين في الأمعاء
Bilirubin Metabolism in the Gut

تحلمه النبيت المعوية gut flora البيليروبين ثنائي الغلوكورونيد وتختزل البيليروبين الحر إلى اليوروبيلينوجين urobilinogen

عديم اللون. يعالج مرة أخرى اليوروبيلينوجين لينتج الستيركوبيلين stercobilin، الذي يعطي البراز لونه البني المميز. يعاد امتصاص بعض اليوروبيلينوجين من الأمعاء ويزال من الدوران ليفرغ في البول كيوروبيلين urobilin: وهو مسؤول عن لون البول الاصفر العنبري amber.



الشكل **15.12**: تدرك الهيم.

علم الأنسجة HISTOLOGY

تكون الكريات الحمر Erythropoiesis

يتم تخليق الهيم بشكل متناسق مع تخليق الغلوبين خلال تكون الكريات الحمر ولن يحدث هذا في الكريات الحمر الناضجة. إن تكون الكريات الحمر هو تطور الخلايا الجذعية المولدة للكريات الحمراء حتى الوصول الى خلايا الدم الحمراء الناضجة. الخلية الأولى المميزة شكلياً في سبيل الخلية الحمراء هي سليفة الأرومة الحمراء proerythroblast. تصبح النواة في أرومة الحمراء القعدة basophilic erythroblast، بطريقة ما أصغر وتبدي مظهراً خشنا وتصبح الهيولى أكثر قعدة وهذا ناجم عن وجود الريبوسومات (الريباسات ribosomes)، تجذب الخلية كلاً من صباغين قاعدي وإيوزيني eosin عندما تنتج الهيموغلوبين (الخضاب) وتدعى بالكرية الحمراء متعددة الألوان polychromatophilic erythroblast. مع تقدم التضوج تستبعد الكرية الحمراء معتدلة التلون orthochromatophilic erythroblast نواتها وتدخل الخلية الدوران كخلية شبكية reticulocyte. مع خسارة الخلايا الشبكية عديدات الريبوسومات، فإنها تصبح خلايا دم حمراء ناضجة.

أمراض استقلاب الحمض الأميني والهيم
DISEASES OF AMINO ACID AND HEMO METABOLISM

بيلة الفينل كيتون Phenylketonuria

تميز بيلة الفينل كيتون (PKU) بارتفاع مستويات الفينيل آلانين الدموي وزيادة إفراغ الفينيل ألانين. تقود هذه الحالة إلى تخلف عقلي retardation وخيم وأذى عصبي، يبدأ في الرحم.

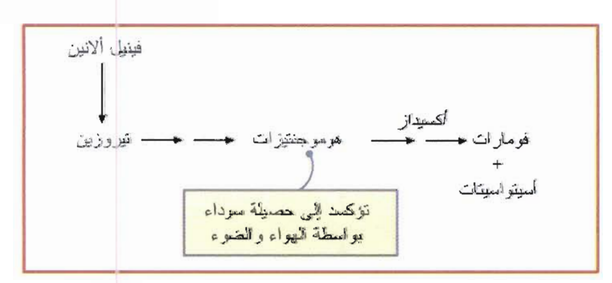
بيلة الفينيل كيتون أولي Primary PKU

الإنزيم المعوز في الشكل الأولي من المرض، PKU I، هو هيدروكسيلاز الفينيل ألانين phenylalanine hydroxylase (انظر الشكل 11.12). يسبب ارتفاع الفينيل ألانين زيادة جريان عبر السبيل الصغير، الذي يدعى سبيل التحويلة shunt pathway. ينتج سبيل التحويلة مستقلبات سامة للعصب – الفينيل بيروفات وحمض الفينيل أسيتيك phenyl وحمض الفينيل لاكتيك phenyllactic acid – التي تنتج بشكل طبيعي خلال استقلاب الفينيل ألانين لكن بكميات غير سامة.

يقي القوت مقتطع restricted الفينيل ألانين حتى عمر ست السنوات عادة من الأذية العصبية، ويصبح الدماغ مقاوماً لمستقلبات سبيل التحويلة بعد هذا العمر.

الشكل الثانوي من بيلة الفينيل كيتون
Secondary PKU

الشكل الثانوي، PKU II، ناجم عن عوز في مختزلة ثنائي هيدروبيوبترين dihydrobiopterin reductase (انظر الشكل 11.12). تستجيب مستويات الفينيل الدموي للقوت مقتطع الفينيل ألانين كما هو متوقع، لكن تبقى الأذية العصبية دون تبدل، لأن النواقل العصبية الأخرى مطلوبة لتطور الدماغ وتتطلب أيضاً رباعي هيدروبيوبترين كتميم العامل في تخليقها.



الشكل **16.12**: تحويل الفينيل آلانين والتيروزين إلى الفومارات والأسيتو أسيتات.

بيلة الألكابتون Alcabtonuria

وصفت بيلة الألكابتون، من قبل Garrod عام 1902، بداية بأنها خطأ استقلابي خلقي. وهي مرض حميد benign يتراكم فيه الهوموجنتيزات homogentisate (الشكل 16.12). يؤكسد الهوموجنتيزات في البول إلى مادة سوداء، معطية البول لوناً أسود.

فرط حمض الميتيل مالونيك الدموي
Methylnalonic Acidemia

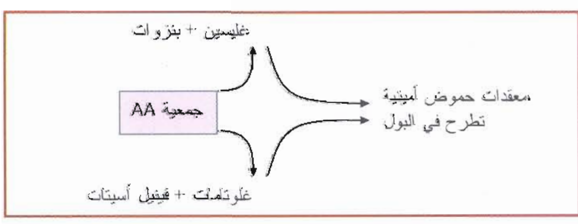
يحدث فرط حمض الميتيل مالونيك الدموي بسبب عوز في إنزيم الميتيل مالونيل تميم A موتاز Methylmalonyl-CoA mutase، التـــي تقوم في تحويل الميثيونين والإيزولوسين والفالين إلى السوكسينيل تميم A (انظر الشكل 6.12). يشمل السبيل تشكيل البروبيونيل تميم A وتحويله إلى الميتيل مالونيل تميم A بشكل سابق إلى تشكيل السوكسينيل تميم A. الأطفال حديثو الولادة المصابين يتصفون بقُياء متكرر recurrent vomiting، ضخامة كبدية hepatomegaly وتخلف تطوري developmental retardation ناجم عن تراكم حمض الميتيل مالونيك. ينتج شكل واحد من هذا المرض من تخليق معيب للـــ 5-دي أكسي أدينوزيل كوبالامين 5-deoxyadenosyl-cobalamin، الشكل الفعال من الكوبالامين لتفاعل الموتاز. يمكن أن تخفف الأعراض عن طريق تطبيق جرعات كبيرة من فيتامين B_{12}، كما هو لـــ PKU يوصف القوت مقتطع الحموض الأمينية الموافقة (Met, Ile, Val)

داء بول شراب القيقب
Maple Syrup Urine Disease

يعرف داء بول شراب القيقب أيضاً باسم بيلة الكيتون متفرع السلسلة branched chain ketonuria . ويحدث بسبب عوز في إنزيم نازعة هيدروجين الحمض الكيتونـــي-α متفرع السلسلة. وهو إنزيم يعمل على كل الحموض الكيتونية ذات السلسلة المتفرعة والتـــي تنتج من نقل أمين الفالين واللوسين والإيزولوسين. مع تراكم هذه الحموض الكيتونية، فإنها يعطي البول رائحة شراب القيقب. يعانـــي الأطفال الرضع المصابون من صعوبة تغذيتهم ومن القُياء، وتتطور عيوب عقلية وخيمة ويمكن أن يكون المرض قاتلاً. تشمل المعالجة اقتطاعاً قوتياً للحموض الأمينية ذات السلسلة المتفرعة.

اضطرابات حلقة البولة – التخلص من الأمونيا
Urea Cycle Disorder– Ammonia Disposal

كل عيوب حلقة البولة تؤدي إلى التداخل في إفراغ الأمونيا وإنتاج سمية الأمونيا (فرط الأمونيا الدموية). هذه السمية أكثر وخامة عندما يكون العيب في مخلقة الكرباموىل فسفات carbamoyl phosphate synthetase أو ناقلة كرباموىل الأورنيثين ornithine transcarbamoylase (انظر الشكل 5.12). يعالج كل من ارتفاع السيترولين الدموي وبيلة حمض الأرجينينوسوكسينيك argininosuccinic acid بالأرجنين، فيخلق هذا تراكيز عالية من الأورنيثين الذي يمكن أن يتفاعل مع الكرباموىل فسفات ليزيد إنتاج السيترولين، مما يقود إلى مستويات أقل من الأمونيا الحر ويؤدي ذلك إلى إفراغ السيترولين والأرجينينوسوكسينات عوضاً عن اليوريا. تساعد المعالجة ببنـــزوات الصوديوم (الشكل 17.12) والفينيل أسيتات لأن هذه المركبات تطرح في البول كمضافات مع الغليسين (حمض الهيبوريك hippuric acid هو بنـــزوغليسين benzoglycine) والغلوتامين، على التوالي وبالتالي فإن استقلاب الحموض الأمينية يستهلك النيتروجين لمعاوضة الغليسين والغلوتامين.



الشكل 17.12: معالجة فرط أمونيا الدم عن طريق تشكيل معقد إضافي بين البنـــزوات والغليسين وبين الفينيل أسيتات والغلوتامات.

نقاط رئيسية عن استقلاب الهيم

- تتطلب هدركسلة الفينيل ألانين لتحويله إلى التيروزين تميم العامل – البيوبترين – الذي يملك بنية مماثلة للفولات.
- ينتج كلا شكلي فرط حمض الميتيل مالونيك في الدم من عيب بتحويل الميتيل مالونيل تميم A إلى السوكسينيل تميم A بفعل الميتيل مالونيل تميم A موتاز. ينجم شكل واحد عن إنزيم معيب والشكل الآخر يعود إلى عوز الفيتامين B_{12}.
- يخلق الهيم من الغليسين والسوكسينيل تميم A، الخطوة الهيولية المحفزة بإنزيم ديهيتراتاز الـــ ALA وهي حساسة للتسمم بالرصاص.
- ينتج تدرك الهيم البيليفيردين والبيليروبين، الذي يتقارن لاحقاً (البيليروبين المباشر).
- أعراض كل اضطرابات حلقة اليوريا هي قُياء، نوام lethargy، هيوجية irritability، وتخلف عقلي. تشمل معالجة كل اضطرابات حلقة اليوريا قوتاً فقيراً بالبروتين يؤخذ بوجبات صغيرة متعددة لتجنب الزيادة السريعة في إنتاج الأمونيا.

MOHAMED KHATAB

13 تكامل استقلاب الكربوهيدرات والدهن والحموض الأمينية
Integration of Carbohydrate, Fat, Amino Acid Metabolism

المحتويات

التأثيرات الهرمونية على الاستقلاب
HORMONAL INFLUENCES ON METABOLISM

تتناسق كل السبل الاستقلابية بالإشارة الهرمونية hormone signaling. تنظم الفعالية الاستقلابية في النسج المتنوعة لتخزين الطاقة عند وجود وفرة في الوقود المتناول، وتميل لاستهلاك مخازن الطاقة من أجل الحفاظ على غلوكوز الدم في حالة الصيام أو المخمصة. تنظم أفعالُ الهرمونات نقاطاً حاسمة في السبل المختلفة لتجنب التفاعلات التنافسية، في عملية تدعى بالتنظيم المُتبادَل reciprocal (الجدول 1.13). وهكذا: إذا ما حرض هرمون ما موجة الفسفتة في الخلية، فسيكون التأثير تفعيل إنزيمات في أحد السبل، وإلى تعطيل إنزيمات في السبيل المعاكس (المنافس). لكل هرمون يؤثر على استقلاب الكربوهيدرات والحموض الأمينية تأثيرات متسقة على نسجها الهدف من خلال آلية تأثيرها. من المهم أن يبقى في الذهن أن الفعل الهرموني يكون متوافقاً دوماً مع الخصائص التفارغية allosteric properties المستبطنة لكل إنزيم على حدة.

الأنسولين هرمون الطعام
Insulin-A Hormone for Feasting

تظهر أفعال الأنسولين الاستقلابية بشكل أساسي في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي (الشكل 1.13). إن تأثير الأنسولين العام هو تعزيز تخزين الوقود. يكتنف هذا الفعل كلاً من تخليق الغليكوجين في الكبد والعضلات، وتخليق ثلاثيات الغليسيريد بشكل أولي في الكبد بالإضافة للنسيج الشحمي. إن تواقت تفعيل الأنسولين للإنزيمات المخزنة للطاقة (مثل مخلقة الغليكوجين وتعطيل الإنزيمات المحركة للطاقة (مثل فسفوريلاز الغليكوجين) هو نتيجة نزع فسفات هذه الإنزيمات. يعزز الأنسولين أيضاً زيادة تخليق الإنزيمات (مثلاً

غلوكوكيناز وفسفوفركتوكيناز) من خلال التأثير على الانتساخ الجيني gene transcription، بالإضافة إلى ذلك يزيد الأنسولين قبط الغلوكوز من قبل العضلات والنسيج الشحمي من خلال تعزيز إزفاء Translocation الحويصلات الحاوية على مستقبلات ناقل الغلوكوز (GLUT4) إلى سطح الخلية. يزيد الأنسولين أيضاً قبط K^+، لأن مسالك إشارة الأنسولين تنظم إيجابياً up-regulates الناقل الغشائي Na^+/K^+ ATPase.

الجدول 1.13: التنظيم الهرموني والتفارغي للسبل الاستقلابية		
الصفات المميزة	الداء السكري النمط 1 غير المعالج	المخمصة
1. استحداث السكر	يزداد	ينقص
2. تحلل الغليكوجين	يزداد	غياب الغليكوجين
3. سكر الدم	فوق المجال الطبيعي	دون المجال الطبيعي
4. البروتين العضلي	يتدرك لاستحداث السكر	يحافظ عليه
5. تخليق الجسم الكيتوني	حماض كيتوني ممرض	فرط كيتون الجسم، لكن ليس بحماض كيتوني
6. الوقود الدماغي	الغلوكوز فقط	الغلوكوز والكيتونات

تأثيرات الأنسولين

الكبد	النسيج الشحمي	العضلة
1. مخلقة الغليكوجين ↓	1. الليباز الحساس للهرمون ↓	1. الغلوكوكيناز ↑
2. GLUT4 ↑	2. ناقل الغلوكوز (GLUT4) ↑	2. مخلقة الغليكوجين ↑
3. تخليق البروتين ↑	3. البيروفات DH ↑	3. فسفوريلاز ↓
	4. الليباز البروتين الشحمي ↑	4. PFK-1/PFK (F2,6BP) ↑
		5. مختزلة HMG تميم A ↑

الشكل 1.13: التأثيرات الاستقلابية للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات.

الأنسولين هرمون يتحرر استجابة لتناول الكربوهيدرات. يتم تخليقه من قبل خلايا-β البنكرياسية بشكل طليعة غير فعالة هي طليعة الأنسولين "proinsulin"، الشطر الحال للبروتين proteolytic cleavage الذي يخضع له الأنسولين ينتج الببتيد C C-peptide (C = connecting) والأنسولين الفعال الذي يتركب من سلسلتين A وB مرتبطتين بروابط ثنائية السلفيد disulfide. يتحرض تحرير كل من الأنسولين والببتيد C بشكل أولي بتركيز الغلوكوز الدموي، رغم أنه يتحرض أيضاً ببعض الحموض الأمينية (مثل الأرجنين) والببتيدات المعدية المعوية (الببتيد المثبط المعدي gastric inhibitory peptide والببتيد المشابه للغلوكاغون (Glucagon-like peptide) وبالتنبيه العصبـي.

إن مستقبل الأنسولين رباعي القسيمات tetramer يملك ميدانه domain الموجود في العصارة الخلوية فعالية تيروزين كيناز تتفعل عندما يرتبط الأنسولين إلى الميدان خارج الخلوي (انظر الشكل 5.10). يحرض ارتباط الأنسولين بالمستقبل الفسفتة الذاتية للميدان داخل العصارة الخلوية، ويتبع بفسفتة البروتين الإشاري في العصارة الخلويّة (ركيزة مستقبل الأنسولين insulin receptor substrate IRS-1)، مما يحفز سبل الإشارة التـي تحدث الاستجابات داخل الخلوية للأنسولين. تسبب زيادة النسج الشحمية تنظيماً سلبياً down-regulation لتخليق مستقبل الأنسولين، في حين أن فقدان الوزن يقود إلى التنظيم الإيجابـي up-regulation لتخليق المستقبل.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

إفراز الأنسولين ثنائي الطور Biphasic insulin secretion

يتحرر الأنسولين بطورين. الأول، طور التحرر السريع يمثل تحرر طليعة الأنسولين proinsulin المنجزة والتي تستنفذ بسرعة. الطور الثاني يمثل التخليق الجديد للأنسولين ويوضح هذا أن الغلوكوز ينبه أيضاً انتساخ mRNA.

الغلوكاغون هرمون الصيام

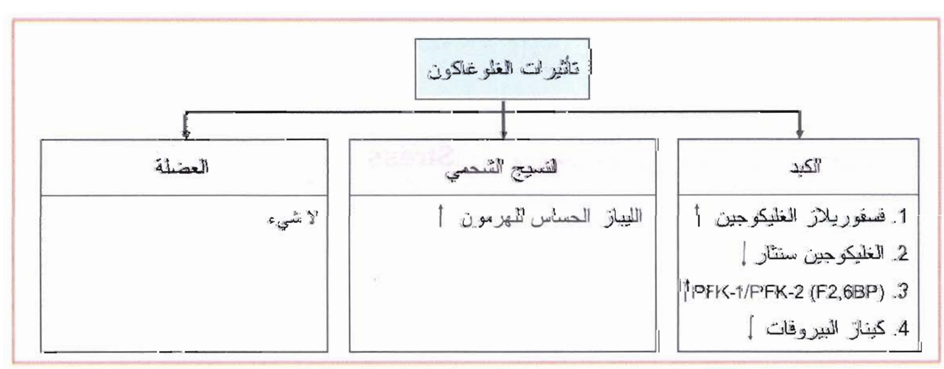
Glucagon-A Hormone for Fasting

تشاهد الأفعال الاستقلابية للغلوكاغون في الكبد بشكل أساسي (الشكل 2.13). إن التأثير العام للغلوكاغون هو تعزيز تحلل الغليكوجين واستحداث السكر في الكبد وذلك لمنع نقص سكر الدم الصيامي. يتم تنبيه إفراز الغلوكاغون من الخلايا-α البنكرياسية بواسطة تراكيز الغلوكوز الدورانية الأقل من الطبيعية (أقل من 70مغ/ل). تتقارن مستقبلات الغلوكاغون مع بروتينات G المنبهة التـــي ترسل موجة من الفسفتة عبر الخلية من خلال تنبيه إنزيم محلّقة الأدينيلات لزيادة مستويات أحاديُّ فسفات الأدينوزين الحَلَقيّ cAMP داخل الخلوي. إن الفسفتة بالبروتين كيناز A تنبه بعض الإنزيمات وتثبط إنزيمات أخرى بشكل متواقت. على سبيل المثال تنبه الفسفتة أنزيمات فسفوريلاز الغليكوجين وذلك من أجل تحريك الغليكوجين، في حين أنها تثبط إنزيمات مثل مخلقة الغليكوجين التـــي تساهم في تخزين الغليكوجين، وتنبه الفسفتة أيضاً الليباز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي. يجب تحريك الدهون من المخازن الشحمية من أجل التزويد بالطاقة لاستحداث السكر.

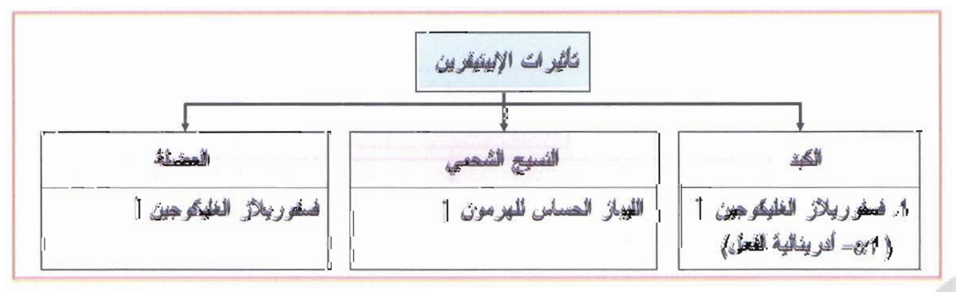
الأبينيفرين هرمون الهرب أو المحاربة

Epinephrine-A Hormone for Fleeing or Fighting

تشاهد الأفعال الاستقلابية للأبينيفرين (الأدرينالين) بشكل أساسي في العضلات والنسيج الشحمي، لكنه يُفعّل أيضاً في الكبد (الشكل 3.13). وهو يعمل مع أبينيفرين النور على تحريك الطاقة من أجل استجابة الهرب أو المحاربة. تتضمن التأثيرات تحلل الغليكوجين في العضلات والكبد، وتحريك الدهون في النسيج الشحمي.



الشكل 2.13: التأثيرات الاستقلابية للغلوكاغون في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.



الشكل 3.13: التأثيرات الاستقلابية للإبينيفرين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.

مستقبلات الأدرينالين (الأبينفرين) في العضلات والنسيج الشحمي هي مستقبلات β-الأدرينية (وهي تعمل عبر بروتينات G التي تنبه موجة الفسفتة في الخلية عبر تنبيه محلقنة الأدينيلات بشكل مشابه لاستجابة الغلوكاغون) يقود ذلك إلى تحريك الغلوكوز من الغليكوجين لإنتاج الطاقة في العضلات، وتحريك الحموض الدهنية الحرة من النسيج الشحمي لاستخدامها كمصدر للطاقة في كل من العضلات والكبد.

مستقبلات الأبينفرين في الكبد هي المستقبلات α_1-الأدرينالية الفعل (والتي تعمل من خلال بروتينات Gq التي تفعل الفوسفوليباز C وتنبه كيناز البروتين المعتمدة على الكالسيوم Ca^{++}). يؤدي ذلك أيضاً إلى تفعيل فسفوريلاز الغليكوجين كما هو ملاحظ مع الغلوكاغون.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

إفراز الأبينفرين Epinephrine secretion

يحفز إفراز الأدرينالين من لب الكظر adrenal بنبضات impulses من الأعصاب الودية قبل العقدة preganglionic استجابة للكرب stress والتمرين المطول ونقص سكر الدم الرضح trauma.

القشرانيات السكرية- هرمونات الكرب المستمر

Glucocorticoids–Hormones for Sustained Stress

إن القشرانيات السكرية هي هرمونات ستيرويدية يتم إنتاجها من الغدد الكظرية لمساعدة النسج على الاستجابة للكرب الاستقلابي طويل الأمد (الشكل 4.12). يتم تخليقها استجابة للهرمون الموجّه لقشر الكُظر ACTH الذي يتحرر من النخامية، لذا يصل وقت الاستجابة لها إلى عدة أيام بدل دقائق كما هو في الأبينفرين. وبما أن أحد تأثيرات القشرانيات السكرية هو التنظيم السلبي down-regulated الـ IRS-1، فإن التأثير العام للقشرانيات السكرية مضادة للأنسولين أو "ضد للتنظيم" "counter regulatory". تعمل القشرانيات السكرية بالتأثير على DNA النووي لتعدل من سرعة تخليق الإنزيمات بدل إظهار تأثيراتها عبر سبل المرسال الثاني.

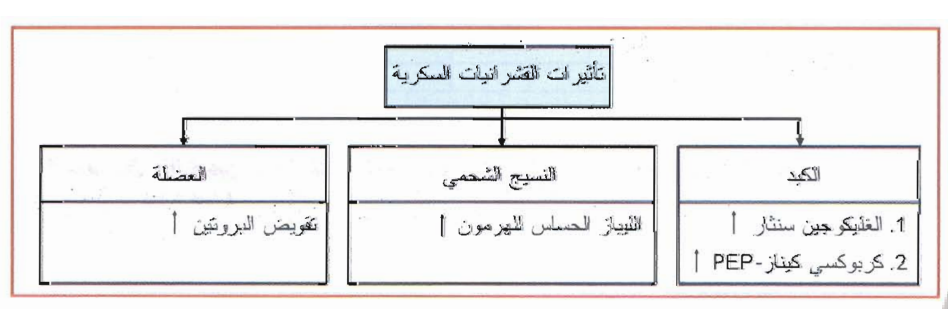
نقاط رئيسية عن التأثيرات الهرمونية على الاستقلاب

- يعد الأنسولين والغلوكاغون الهرمونين الرئيسيين في التنظيم قصير الأمد لتركيز غلوكوز الدم تحت الشروط الفيزيولوجية الطبيعية.
- يعمل الأنسولين على خفض سكر الدم (تأثير خافض لسكر الدم) في حين يعمل الغلوكاغون على زيادة الغلوكوز الدموي.
- يعمل الأنسولين بشكل أولي على نزع فسفتة الإنزيمات في حين يعمل الغلوكاغون بشكل أولي على فسفتتها.

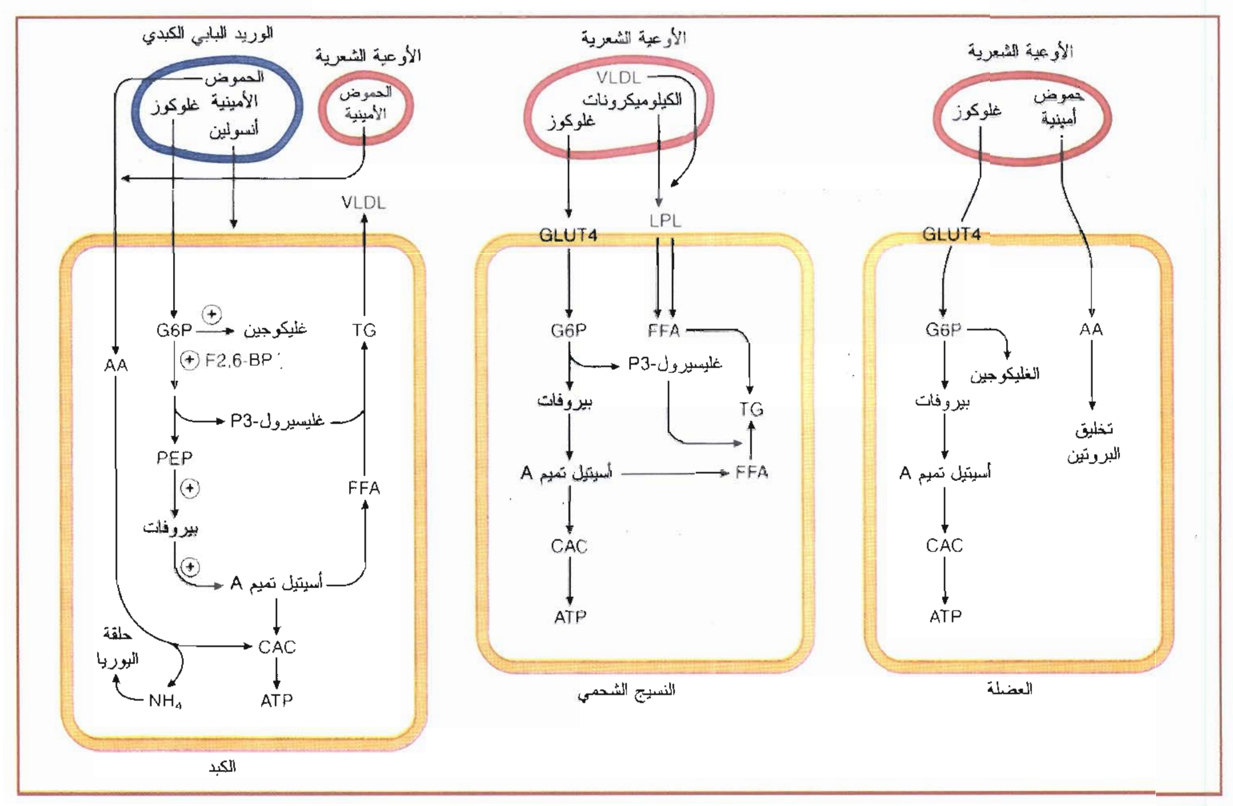
حالة الإطعام الجيد

THE WELL-FED STATE

يتحدد تنظيم الاستقلاب في حالة الإطعام الجيد (شكل 5.13) بشكل أولي من خلال اندفاق influx الغلوكوز من المعي. الفترة الممتدة حتى 4 ساعات بعد تناول الوجبة الطبيعية تترافق مع وجود نسبة أنسولين إلى غلوكاغون مرتفعة، وذلك تتصف بسبب امتصاص الغلوكوز القوتي. كل المكونات القوتية القابلة للهضم، مثل الحموض الأمينية والحموض الدهنية قصيرة السلسلة ومتوسطة السلسلة تنقل مباشرة إلى الكبد، باستثناء الحموض الدهنية طويلة السلسلة. لا يلعب الأدرينالين أو القشرانيات السكرية دوراً ملحوظاً في الاستجابة الهرمونية لحالة الإطعام.



الشكل 4.13: التأثيرات الاستقلابية للقشرانيات السكرية في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.



الشكل 5.13: الاستقلاب في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد. تنقل الهرمونات والوقود في وريد الباب الكبدي مباشرة إلى الكبد، في حين أن تلك الموجودة في الشعيرات الدموية فإنها تأتـي من الدوران العام.

استقلاب الكبد في حالة الإطعام الجيد
Liver Metabolism in Well-Fed State

يسبب الأنسولين في حالة الإطعام الجيد تحريض الكبد على تخليق الغليكوجين والدهن والكوليستيرول. تتكيف الغلوكوكيناز لتحبس Trap اندفاق الغلوكوز الكبير من الوريد البابـي portal الكبدي بعد تناول وجبة. يكون هذا الإنزيم فعالاً فقط عند التراكيز العالية من الغلوكوز (10 -20 mm)، ولا يتثبط بمنتج الانزيم (غلوكوز 6-فسفات) (كما في الهكزوكيناز الذي يوجد في النسج الأخرى). بالإضافة لذلك فإن الشكل المفسفر الأقل فعالية لمخلقة الغليكوجين والذي يتشكل خلال حالة الصيام قادر على الاستجابة بسرعة لتخزين تراكيز G6P المتزايدة على شكل غليكوجين لأن G6P منبه تفارغي له. في النهاية يعمل الأنسولين على تحويل مخلقة الغليكوجين إلى شكل كامل الفعالية منـزوع الفسفات من خلال زيادة عامة في فعالية الفسفاتاز.

علم الأنسجة HISTOLOGY

هرمونات الكرب الكظرية Adrenal stress hormones

القشرانيات السكرية هرمونات ستيرويدية تنتج من قبل قشر الكظر adrenal cortex في حين ينتج الأبينيفرين (الأدرينالين) من لب الكظر adrenal medulla. وبذلك تشارك منطقتي غدة الكظر في الاستجابة قصيرة الأمد وطويلة الأمد للكرب (الإجهاد).

الشكل منـزوع الفسفات الفعال من نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase التـي تحرض أيضاً بالأنسولين، تؤمن كميات كبيرة من acetyl-CoA من أجل تخليق الحموض الدهنية الحرة (FFA) وتخليق الكوليستيرول. تؤمـن زيادة G6P أيضاً الركيزة المطلوبة من أجل الفرع التأكسدي oxidative branch في سبيل البنتوز فسفات (PPP) من أجل تأمين NADPH اللازمة في عمليـة تخليق الحموض الدهنية الـحرة FFA. تتم أسترة الحموض الدهنية الحرة إلى ثلاثيات الغليسيريد وتنقل إلى النسج الشحمية في جزيئات بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً (very low density lipoprotein VLDL) يـحرض الأنسولين أيضـاً تـحول

acetyl-CoA إلى كوليستيرول من خلال تفعيل مختزلة HMG تميم A ‏(HMG-CoA reductase). تنقل جزيئات VLDL الكوليستيرول وثلاثيات الغليسيريد المخلقين حديثاً إلى النسج المحيطية.

التشريـــح ANATOMY

وريد الباب الكبدي Hepatic portal vein

يحمل وريد الباب الكبدي الدم من السرير الشعري capillary bed في مستوى المعي إلى السرير الشعري في الكبد دون المرور عبر القلب ويضمن هذا الترتيب للكبد أن يراقب كل محتويات القوت أولاً باستثناء الحموض الدهنية طويلة السلسلة. ولايشمل ذلك فقط المغذيات nutrients وإنما أيضاً الأجسام الأجنبية بيولوجياً xenobiotics (كل من الأدوية drugs والسموم toxins) والتي تحتاج إلى نزع السمية detoxification. وحتى تحرر الأنسولين والغلوكاغون يمر عبر وريد الباب الكبدي، وهذا يضمن أن الكبد يرى الأنسولين والغلوكاغون المتحررين حديثاً أولاً.

استقلاب النسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد
Adipose Tissue Metabolism in the Well-Fed State

بعد تناول الوجبة، تنبه النسبة المرتفعة للأنسولين/غلوكاغون السبل في النسيج الشحمي، مما يؤدي إلى تخليق ثلاثيات الغليسيريد وتخزينها. وتؤدي زيادة قبط الغلوكوز المحفزة بواسطة GLUT4 المحرك بالأنسولين GLUT4 إلى زيادة تحلل الغلوكوز وإنتاج الغليسيرول 3-فسفات (الهيكل الأساسي لأسترة الحموض الدهنية الحرة). إن زيادة فعالية نازعة هيدروجين البيروفات تؤمن acetyl CoA من أجل تخليق الحموض الدهنية، وبالتالي تكمل تخليق الحموض الدهنية في الكبد. إن زيادة مستويات الأنسولين تثبط الليباز الحساسة للهرمون مما يمنع تحريك الدهن. التنظيم الإيجابي لليباز البروتين الشحمي بواسطة الأنسولين يعزز تحرر وقبط الحموض الدهنية من الكيلومكرونات chylomicrons وVLDL لتضمينها في ثلاثيات الغليسيريد (انظر الفصل 20، البروتين الشحمي).

استقلاب العضلات في حالة الإطعام الجيد
Muscle Metabolism in the Well-Fed State

تعزز النسبة المرتفعة من الأنسولين/الغلوكاغون تخزين الطاقة في العضلات. تقترن زيادة قبط الغلوكوز بواسطة GLUT4 المحرك بالأنسولين مع تفعيلٍ مخلقة الغليكوجين مما يقود إلى تشكل الغليكوجين. تقود زيادة تضمين الحموض الأمينية إلى بروتين العضلات إلى النمو العضلي. وتقدم هذه الكتلة العضلية مصدراً للهياكل الكربونية من أجل استحداث السكر الكبدي خلال الصيام. بذلك يقدم تخليق البروتين جزئياً آلية لتخزين الطاقة.

استقلاب الدماغ في حالة الإطعام الجيد
Brain Metabolism in the Well-Fed State

لا يستطيع الدماغ استعمال الحموض الدهنية الحرة كمصدر للطاقة ولا يملك مخازن غليكوجين. إن مصدره الوحيد للطاقة هو الاستقلاب الهوائي للغلوكوز (باستثناء فترات المخمصة الشديدة حيث يستخدم الأجسام الكيتونية). وقد تم إثبات ذلك من خلال الأعراض التي تظهر في نقص الأكسجة hypoxia ونقص سكر الدم مثل التخليط confusion، ضعف الحركة، اضطراب الرؤية.

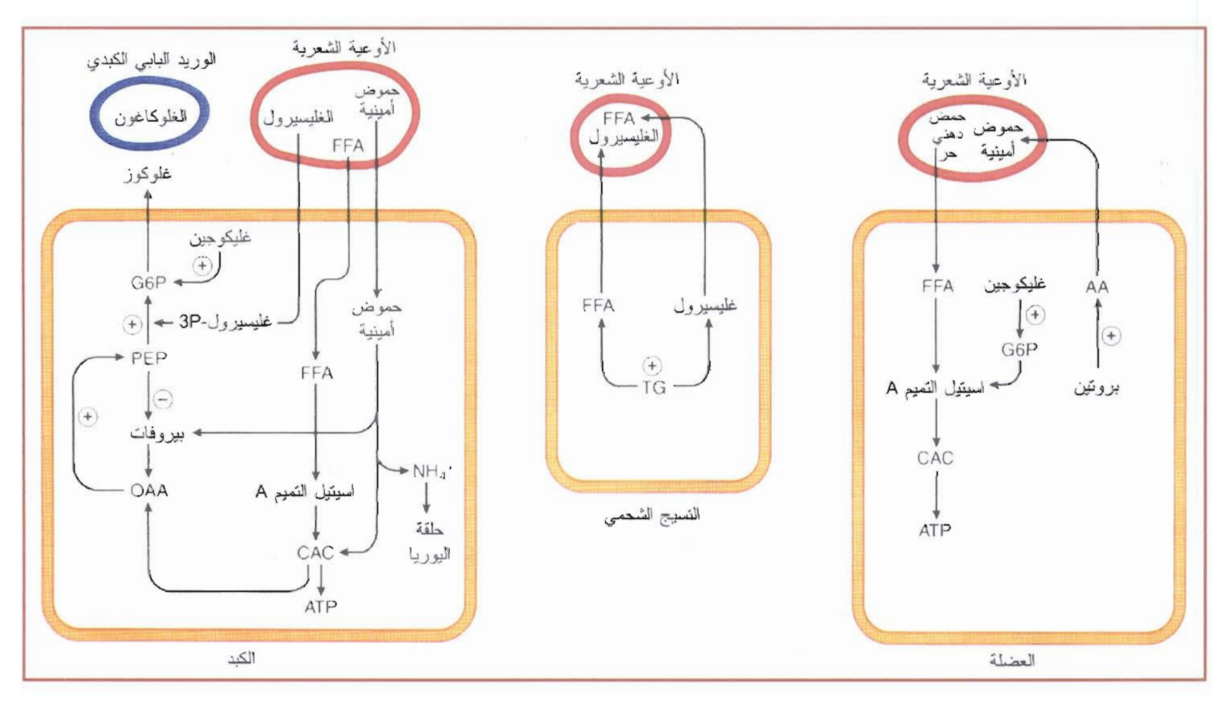
حالة الصيام THE FASTING STATE

يحدد تنظيم الاستقلاب في حالة الصيام بشكل أولي بتناقص الغلوكوز من الدم (الشكل 6.13)، والذي يعلن انتهاء امتصاص الوقود من المعي، وتبدأ حالة الصيام بعد آخر وجبة بحوالي 3 ساعات بعد الأكل ويمكن أن تستمر لمدة 4-5 أيام قبل الدخول في حالة المخمصة. يسبب انخفاض نسبة الأنسولين/الغلوكاغون انزياح shift اتجاه العمليات الاستقلابية لزيادة تحلل الغليكوجين والذي يتبع باستحداث السكر للحفاظ على غلوكوز الدم. ويمكن أن يلعب الأبينفرين دوراً هاماً في الاستقلاب الصيامي.

استقلاب الكبد في حالة الصيام
Liver Metabolism in the Fasting State

في حالة الصيام، يسبب الغلوكاغون تحرك الغلوكوز من الغليكوجين في الكبد (تحلل الغليكوجين) وتخليق الغلوكوز من الأوكزالوأسيتات والغليسيرول (استحداث السكر). ينبه الغلوكاغون زيادة cAMP مما يؤدي إلى زيادة الفسفتة بواسطة البروتين كيناز A. تفعّل موجة الفسفتة المنتشرة عبر الكبد

إنزيمات مثل فسفوريلاز الغليكوجين في تدرك الغليكوجين وبشكل متواقت تثبط تخليق الغليكوجين. يمنع تثبيط glycogen synthase عودة التخليق العبثي futile للغليكوجين من الغلوكوز 1-فسفات (G1P) عن طريق UDP-Glc. يحول إنزيم glucose-6-phosphatase (G6Pase) الذي يعد إنزيماً مكوناً للسكر يوجد في الكبد ولا يوجد في العضلات ويحول الـ G6P إلى غلوكوز ليتحرر إلى الدم.



الشكل 6.13: الاستقلاب في الكبد والعضلات والنسج الشحمية في حالة الصيام. تنقل الهرمونات والوقود من وريد الباب الكبدي مباشرة إلى الكبد، في حين أن تلك الموجودة في الشعيرات الدموية فإنها تأتـــي من الدوران العام.

التشريـــح ANATOMY

قبط القوت لمفيا Lymphatic dietary uptake

تعاد أسترة الحموض الدهنية طويلة السلسلة إلى ثلاثيات الغليسيريد بعد امتصاصها من المعي ويعاد ضمها repackaged في جسيمات الكيلوميكرونات hylomicrons particles. تدخل الدوران اللمفي وتعبر القناة الصدرية thoracic duct ثم تدخل منطقة الموصل junction تحت الترقوة اليسرى subclavian والأوردة الوداجية الغائرة internal jugular veins. تمتص المواد الذوابة في الدهن الأخرى من القوت مثل الفيتامينات الذوابة في الدهن عبر هذا الطريق.

ينبه استحداث السكر، المصدر الثانـــي للغلوكوز، بواسطة الغلوغاكون عبر آليتين:

1. *إنقاص تشكل F2,6BP*. إن نقص تخليق F2,6BP يزيل بشكل متواقت تنبيه فسفو فركتوكيناز-1 (phosphor-fructokinase-1) في حين تزداد فعالية فركتوز-1,6-بيس فسفاتاز fructose1,6bisphosphatse، مما يؤدي لزيادة في تحول F6P إلى F1,6BP.

2. *تعطيل كيناز البيروفات pyruvate kinase*. إن فسفتة كيناز البيروفات بواسطة كيناز البروتين A ينقص الدارة العبثية لتحول فسفوإينول بيروفات (PEP) عائدة إلى بيروفات. بدلاً من ذلك يتحول PEP إلى F1,6-BP عن طريق تحلل السكر المعكوس. يتم تثبط كيناز البيروفات بواسطة الألانين وثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP)، ويرتفع كلاهما خلال استحداث السكر.

إن زيادة قبط الكبد للحموض الأمينية من قبل الكبد (التـــي تشتق من تقويض البروتين في العضلات) خلال الصيام تقدم الهياكل الكربونية اللازمة لاستحداث السكر (على سبيل المثال يتحول الألانين إلى البيروفات). إن التراكيز الزائـــدة من NH_4^+ الناجمة من نزع أمين الحموض الأمينية يتم

استقلابها في الكبد عن طريق حلقة اليوريا، مما يؤدي إلى زيادة إفراغ اليوريا في البول وحدوث توازن نتروجيني سلبي.

تُؤَمَّن الطاقة اللازمة لاستحداث السكر من أكسدة الحموض الدهنية المشتقة من تحلل الشحم في النسيج الشحمي. وهكذا فإن أكسدة الحموض الدهنية تزيد تراكيز ATP كما تزيد تركيز كل من acetyl-CoA والسيترات citrate. تعد ATP وacetyl-CoA والسيترات مستفعلات هامة خلال استحداث السكر:

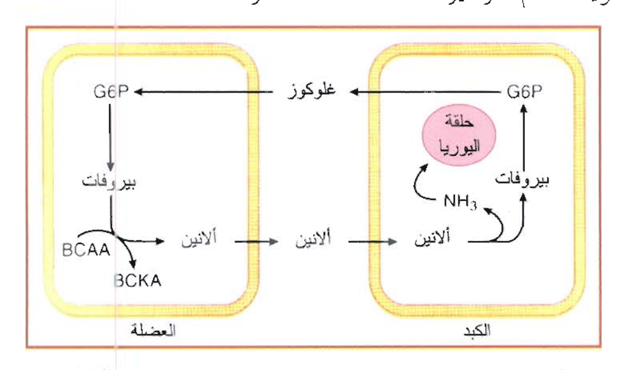
- يفعّل acetyl-CoA كربوكسيلاز البيروفات التي تحول البيروفات إلى أوكزالوأسيتات (OAA) للاستخدام في سبيل استحداث السكر.
- تثبط إنزيم نازعة هيدروجين البيروفات بواسطة acetyl CoA يؤدي لزيادة تحويل البيروفات باتجاه الأوكزالوأسيتات.
- تثبط السترات تفارغياً الفسفوفركتوكيناز -1، مما يمنع الدارة العبثية مع الفركتوز 6,1-بيس فسفاتاز.
- إن زيادة تراكيز ATP تثبط تحلل السكر، في حين أنها تزود الطاقة لاستحداث السكر.

إن الغليسيرول المشتق من تحلل الشحم في النسيج الشحمي يقبط بواسطة الكبد ويفسفر بواسطة كينازالغليسيرول، لذا يساهم ذلك في تأمين هياكل كربونية إضافية لاستحداث السكر الكبدي.

يحدث جزء من عملية توليد الكيتون في الكبد، خاصة خلال الصيام الطويل. حيث تذهب الأجسام الكيتونية بشكل أولي إلى العضلات كوقود بديل، وفي هذه الحال يكون الحماض الكيتوني ketosis خفيفاً وغير هامٍ سريرياً.

استقلاب النسيج الشحمي في حالة الصيام
Adipose Tissue Metabolism in the Fasting State

يحفز كل من نسبة الأنسولين/الغلوكاغون المنخفضة وتحرر الأبينفرين (الأدرينالين) تشكّل الشكل المفسفر الفعال إنزيم من الليباز الحساس للهرمون، الذي يشطر ثلاثيات الغليسيريد إلى غليسرول وحموض دهنية حرة. يتم نقل الحموض الدهنية الحرة في الدوران بشكل مرتبط مع ألبومين المصل. يستخدم الكبد والعضلات الحموض الدهنية الحرة كمصدر طاقة أساسي خلال الصيام عن طريق الأكسدة β في المتقدرات. يتم تحويل الغليسيرول إلى الغليسيرول 3-فسفات في الكبد ويستخدم كركيزة لاستحداث السكر.



الشكل 7.13: حلقة الألانين كآلية لنقل النتروجين: ينتج الألانين في العضلات لينقل النتروجين من الحموض الأمينية متفرعة السلسلة (BCAA). يجب استقلاب هذه الحموض في العضلات لأن الكبد يفتقد الإنزيمات الضرورية لاستقلابها. بعد نقل الأمين في العضلات تدخل الحموض الكيتونية متفرعة السلسلة الناتجة حلقة حمض السيتريك لتنتج ATP. يتحول الألانين إلى غلوكوز في الكبد ليتم تحريره إلى الدم وتحويله إلى بيروفات في العضلات وبذلك لا يوجد تخليق صافٍ للغلوكوز.

استقلاب العضلات في حالة الصيام
Muscle Metabolism in the Fasting State

في غياب الأنسولين المحرض لتخليق البروتينات، يوجد انزياح باتجاه تدرك صافٍ لبروتينات العضلات. تؤمن زيادة إمداد الحموض الأمينية الهياكل الكربونية المطلوبة لاستحداث السكر الكبدي. تنقل معظم الحموض الأمينية المتحررة من البروتينات العضلية مباشرة إلى الكبد حيث ينقل أمينها transaminated وتتحول إلى غلوكوز. إن الألانين والغلوتامين هي الحموض الأمينية الرئيسية المتحررة من العضلات مما يدل على إعادة توزيع reshuffling شاملة للكربون والنتروجين في النسيج العضلي. تتحول الحموض الامينية متفرعة السلسلة (إيزولوسين، لوسين، فالين) إلى حموض α-كيتونية في العضلات عن طريق نقل الأمين إلى البيروفات محولّة إياه إلى ألانين والذي ينقل إلى الكبد. يتبع نقل الألانين إلى الكبد تحويله إلى غلوكوز ليعود إلى العضلات لتشكيل بيروفات

أكثرمن جديد وتدعى هذه الحلقة *حلقة الألانين* (الشكل 7.13). ينتج عن حلقة الألانين نقل صافٍ للنتروجين من الحموض الأمينية المتفرعة إلى الكبد ولكن بالنتيجة لا يحدث هناك إنتاج صافٍ للغلوكوز.

في حين يمكن أن يزود تدرك الغليكوجين بالغلوكوز كوقود في فترات الجهد القصيرة، فإن الحموض الدهنية الحرة تقدم مصدراً أساسياً للوقود في العضلات خلال الصيام. ولأن العضلات تفتقر لإنزيم G6Pase، فلا يمكن لتدرّك الغليكوجين العضلي أن يسهم في غلوكوز الدم.

استقلاب الدماغ في حالة الصيام

Brain Metabolism in the Fasting State

يعتمد الدماغ على تحلل الغليكوجين واستحداث الغلوكوز الكبدي للحفاظ على تراكيز غلوكوز دم طبيعية، لأنه يستمر باستخدام الغلوكوز كمصدر للطاقة خلال فترة الصيام.

نقاط رئيسية عن حالة الصيام والإطعام الجيد

- تستجيب النسج الكبدية لزيادة الأنسولين بتخزين الغليكوجين وتخليق الدهن، وتستجيب لزيادة الغلوكاغون بتخليق الغلوكوز وحرق الدهن.
- تستجيب النسج الشحمية للأنسولين بزيادة قبط الدهن وتخزينه، وتستجيب للأبينيفرين بتحريك الدهن.
- يستجيب النسيج العضلي للأنسولين بتخليق البروتينات والغليكوجين، ويستجيب للأبينيفرين بتحريك الغليكوجين الخاص به ليستخدمه كمصدر للطاقة.
- يستخدم الدماغ الغلوكوز من أجل الطاقة دائماً إلا خلال المخمصة حيث يحرق الأجسام الكيتونية وذلك من أجل توفير غلوكوز الدم.

حالة المخمصة

THE STARVATION STATE

لا يعد الاستقلاب في المخمصة امتداداً لحالة الاستقلاب الصيامي. فالاستقلاب الصيامي يستبق الوجبة التالية، وهو قادر على الإزاحة السريعة عائداً إلى حالة الإطعام الجيد. ومن جهة أخرى لا يستطيع الاستقلاب في حالة المخمصة أن يستبق الوجبة التالية لذا فبدلاً من تحطيم البروتينات للحفاظ على غلوكوز الدم، يتحول الاستقلاب للحفاظ على غلوكوز الدم وتوفير البروتين من التدرك المستمر (الشكل 8.13).

بعد 3-5 أيام من الصيام فإن الاعتماد المتزايد على الحموض الدهنية والأجسام الكيتونية كمصدر للوقود يمكّن الجسم من المحافظة على غلوكوز الدم بحوالي 60-65 مغ/دل (في الحالة الطبيعية 70-100 مغ/دل)، ليوفر بروتين العضلات للفترات الطويلة دون غذاء. يتم إنتاج NH_4^+ أقل وينقص إفراغ اليوريا في البول.

استقلاب الكبد في حالة المخمصة

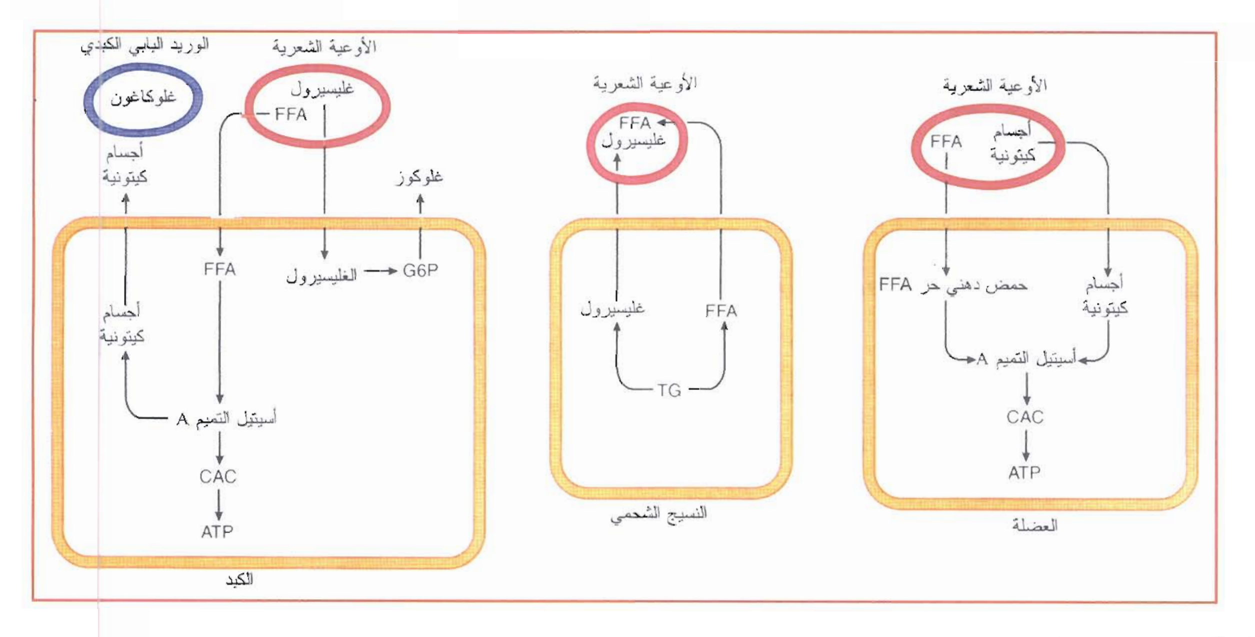
Liver Metabolism in the Starvation State

يعد الحماض الكيتونـي الناتج عن زيادة الإنتاج الكبدي للأجسام الكيتونية العلامة الأكثر مشاهدة في المخمصة. في غياب الأنسولين يزداد باستمرار تحرك الحموض الدهنية من النسيج الشحمي، لأن المقر الوحيد لتنظيم أكسدة الدهن يكون على مستوى النسيج الشحمي، في حين تستمر أكسدة الحموض الدهنية في الكبد بشكل ظاهر. يزاح تراكم أستيل التميم A من خلال توليد الكيتون ketogenesis لإنتاج الأجسام الكيتونية أسيتوأسيتات aceto-acetate، β-هيدروكسي بوتيرات (β-hydroxy butyrate). إن هذه الركائز والتـي هي أشكال للمواد الدهنية الذوابة في الماء تُستقلب لـ acetyl-CoA، وتستخدم لإنتاج الطاقة في العديد من النسج (العضلات، الدماغ، الكلية)، ولكن لا يمكن أن تستخدمها كريات الدم الحمراء أو الكبد. إن الأسيتون هو كيتون يتشكل بشكل متواقت من تخريب الأسيتوأسيتات مما يعطي النَفَسَ رائحة الفاكهة.

يتباطأ استحداث السكر بسبب نقص تزويد الهياكل الكربونية من الحموض الأمينية الناتجة عن تقويض البروتينات العضلية، لكن الغليسيرول المتحرر من تحلل الشحم في النسيج الشحمي يدعم مستويات منخفضة من استحداث السكر في الكبد والذي يُعّد النسيج الوحيد الذي يحتوي إنزيم كيناز الغليسيرول (غلوكوز ←←← غليسيرول 3-فسفات ← غليسيرول).

استقلاب النسيج الشحمي في حالة المخمصة
Adipose Tissue Metabolism in the Starvation State

التأثيرات المشتركة لغياب الأنسولين وارتفاع تراكيز الأبينيفرين الناجم عن كرب المخمصة تفعّل الليباز الحساسة للهرمون، المقر الوحيد للتنظيم الهرموني لأكسدة الحموض الدهنية. لا تقدم الحموض الدهنية الحرة فقط مصدراً لتشكيل الجسم الكيتوني في الكبد، لكن أيضاً كمصدر للوقود لمعظم النسج الأخرى مثل العضلات والقلب (لكن ليس ذلك في



الشكل 8.13: استقلاب الكبد والعضلات والنسيج الشحمي في حالة المخمصة. الهرمونات والوقود الموجودة في وريد الباب الكبدي تأتـي مباشرة من الكبد في حين أن الموجودة في الشعيرات الدموية تأتـي من الدوران العام.

خلايا الدم الحمراء). يشكل الغليسيرول المتحرر من فعالية الليباز المصدر الشحمي الوحيد المعتد به لذرات الكربون المستخدمة لاستحداث السكر.

استقلاب العضلات في حالة المخمصة
Muscle Metabolism in the Starvation State

ينقص تدرك البروتينات العضلية في حالة المخمصة، ويتم التزود بمعظم الطاقة من الحموض الدهنية الحرة والأجسام الكيتونية. وباستدامة حالة المخمصة يزداد اعتماد العضلات على الحموض الدهنية الحرة وبذلك توفر الغلوكوز والأجسام الكيتونية لكي يستخدمها الدماغ.

استقلاب الدماغ في حالة المخمصة
Brain Metabolism in the Starvation State

توفر زيادة استخدام الدماغ للجسم الكيتونـي الغلوكوز الدموي لكي تستخدمه خلايا الدم الحمراء التـي تعتمد على الغلوكوز فقط لإنتاج الطاقة وإن نقص استخدام الغلوكوز من قبل الدماغ ينقص الحاجة لاستحداث السكر الكبدي من العضلات وبذلك يوفر بروتين العضلات بشكل غير مباشر.

الباثولوجيا PATHOLOGY

سوء التغذية الكالورية البروتينية Protein-Calorie malnutrition

سوء التغذية الكالورية البروتينية هي حالة تشمل مدخولاً غير كافٍ للبروتينات و/أو الكربوهيدرات. يحدث ذلك في بعض حالات الرضح trauma أو مرضى الجراحة الذين لديهم حالة تقويض مرتفعة أو في بعض المجتمعات في البلدان النامية underdeveloped countries. إن داء كواشيوركور kwashiorkor شكل من سوء التغذية يكون فيه عوز البروتينات أكبر من عوز الكربوهيدرات ويعاني كثير من الأنسجة التنكس لكن المميز الرئيسي لهؤلاء المرضى هو البطن الوارم بسبب الوذمة (حبن ascites) والتي تنتج عن نقص تركيز الألبومين المصلي. داء السغل Marasmus هو شكل من سوء التغذية يكون فيه عوز الكربوهيدرات أكبر من عوز البروتين، ولا يشاهد الحبن في هذا الشكل من المخمصة رغم حدوث تنكس للأنسجة مثل هزال عضلي، ومعظم البروتينات في مرضى السغل تستخدم في استحداث السكر.

حالة الداء السكري المعتمد على الأنسولين غير المعالج IDDM

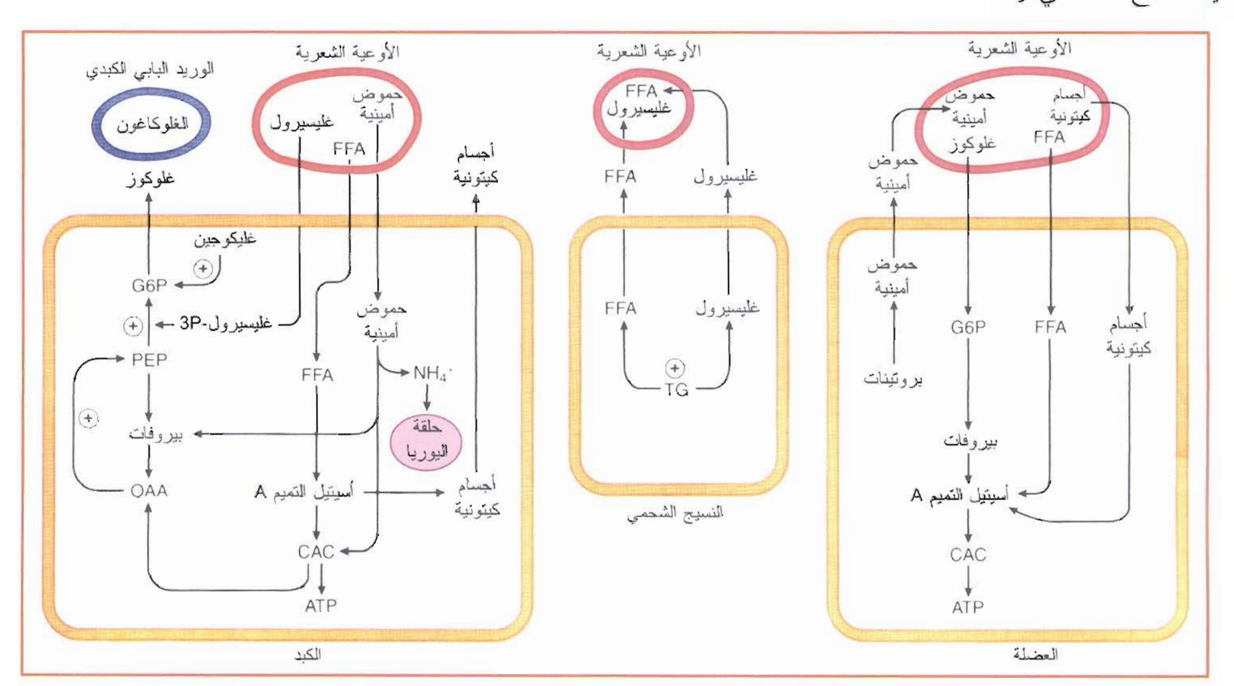
THE UNTREATED INSULIN-DEPENDENT DIABETIC STATE

ينجم الداء السكري المعتمد على الأنسولين insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) من تخرب الخلايا-β، مما يزيل المصدر الداخلي الوحيد للأنسولين. ينمط typify غياب الأنسولين أيضاً كحالة مخمصة مما يقود إلى بعض التشابه بين IDDM غير المعالج والمخمصة (الشكل 9.13).

يسبب غياب الأنسولين أربعة شذوذات استقلابية مميزة:

1. فرط سكر الدم الناتج عن زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي ونقص قبطه من مستقبلات GLUT4 الحساسة للأنسولين في النسيج الشحمي والعضلات.
2. ينتج ضياع العضلات muscle wasting من التدرك الزائد لبروتين العضلات.
3. ينتج الحماض الكيتونـي من التحريك الزائد للحموض الدهنية من النسيج الشحمي.
4. ينتج فرط ثلاثيات الغليسيريد في الدم عن نقص فعالية ليباز البروتين الشحمي في النسيج الشحمي وزيادة أسترة الحموض الدهنية في الكبد.

ولكن عند التدقيق في الموضوع نجد أن الاستجابة الاستقلابية في داء السكري تختلف عنها في المخمصة في عدة نواحٍ، لأن المخمصة تنجم عن نقص في الوقود لا نقص في الأنسولين. لذلك عند توفر الوقود ونَقْصَ الأنسولين فإن الآليات الطبيعية للصيام والمخمصة تستجيب بشكل شاذ.



الشكل 9.13: استقلاب الكبد والنسيج الشحمي والعضلات في حالة الداء السكري نمط 1 غير المعالج. تأتـي كل من الهرمونات والوقود الموجود في وريد الباب الكبدي مباشرة من الكبد في حين أن الموجودة في الشعيرات الدموية تأتـي من الدوران العام.

استقلاب الكبد في حالة IDDM

Liver Metabolism in the IDDM State

يفسر الكبد المستويات المنخفضة من نسبة الأنسولين/الغلوكاغون كإشارة لنقص سكر الدم، مما يؤدي إلى تنبيه استحداث السكر. وهكذا يزداد النتاج الكبدي من الغلوكوز على الرغم من حقيقة وجود وفرة في غلوكوز الدم. تستخدم الحموض الأمينية المتحركة من العضلات كمصدر للهياكل الكربونية كما وصف في حالة الاستقلاب في الصيام.

إن كميات أستيل التميم A (cetyl CoA) المفرطة الناتجة من نقل الحموض الدهنية تُحوَّلُ shunted بعيداً عن حلقة حمض السيتريك المشبعة إلى إنتاج الأجسام الكيتونية. يكون معدل إنتاج الأجسام الكيتونية في الداء السكري أعلى من المخمصة بشكل ملحوظ مما يشكل حالة مهددة للحياة.

استقلاب النسيج الشحمي في حالة IDDM

Adipose Tissue Metabolism in the IDDM State

يقود غياب الأنسولين إلى تحريك غير مسيطر عليه للحموض الدهنية الحرة التـي تشكل مصدراً لإنتاج الأجسام الكيتونية في الكبد. تزداد ليباز ليبروتين الشحمي lipoprotein lipase بوجود الأنسولين وتنقص في غيابه، مما يسبب زيادة مستويات الكيلوميكرونات وVLDL. بما أن قبط لغلوكوز في الخلايا الشحمية معتمد على الأنسولين، فالنقل المعيب يساهم أكثر في مستويات غلوكوز دم مرتفعة شاذة.

استقلاب العضلات في حالة IDDM

Muscle Metabolism in the IDDM State

يمنع نقص الأنسولين قبطَ الغلوكوز من قبل نسيج العضلات مما يساهم إضافياً في التراكيز المرتفعة الشاذة من غلوكوز الدم. ينقص تخليق البروتين ويزداد تدركه في حالة الداء السكري – كما يشاهد في حالة الصيام – ومن أجل تحريك الهياكل الكربونية التـي تستخدم في استحداث السكر حتـى عند عدم الحاجة له، يتم استهلاك الحموض الأمينية من العضلات أيضاً في حلقة حمض السيتريك لتعويض فقدان السكر الذي لا يمكن نقله إلى الخلية.

استقلاب الدماغ في حالة IDDM

Brain Metabolism in the IDDM State

يبقى غلوكوز لدم المصدر الوحيد للوقود في الدماغ في حالة الداء السكري غير المعالج بسبب وفرة الإمداد بالغلوكوز. ولذلك لا يستخدم الدماغ الأجسام الكيتونية كما يحدث خلال المخمصة.

نقاط رئيسية عن المخمصة والداء السكري المعتمد على الأنسولين غير المعالج

- خلال المخمصة تزود الحموض الدهنية المتحركة من النسيج الشحمي والأجسام الكيتونية المنتجة في الكبد الطاقة المطلوبة للأنسجة باستثناء RBCs والكبد.
- تميز السكري نمط 1 بغياب الأنسولين ولذلك يبدي مميزات كل من الصيام والمخمصة.
- يهدد مرضى السكر ضرر قصير الأمد من الحماض الكيتونـي ومن عدم توازن الكهارل وضرر طويل الأمد من فرط سكر الدم وفرط ثلاثيات الغليسيريد في الدم.

14 استقلاب البورينات والبريميدينات والمركبات وحيدة الكربون

Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

المحتويات

البورينات والبريميدينات جزيئات حلقية حاوية على النتروجين، وتتشكل منها بنية اللب core للنوكليوتيدات. تقوم النوكليوتيدات بعدد كبير من الأدوار الرئيسية في الخلية: فهي تقدم ركائز عالية الطاقة للعديد من التفاعلات الابتنائية anabolic reaction، وتقدم طلائع لتخليق الـ DNA وRNA، وتعمل في التأشير داخل الخلوي intracellular signaling (على سبيل المثال cAMP)، وتشارك في بنية بعض تمائم الإنزيمات مثل Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+)، FAD والتميم A (coenzyme A). كما أنه يتم إنتاج البورينات والبريميدينات بكميات كافية من التخليق الجديد de novo لذلك لا توجد متطلبات قوتية لهذه المركبات عند توفرها في القوت أو من التدرك الاستقلابي يمكن أن تتم إعادة تدويرها recycling من خلال السبل الإنقاذية salvage pathway.

P
ريبوز
ريبوز 5-فسفات
ATP
AMP
P
ريبوز
P
P
PRPP

الشكل 1.14: تخليق 5-بيروفوريبوزيل -1-بيروفسفات 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP). تتم فسفرة ريبوز 5-فسفات ribose -5-phosphate في سبيل البنتوز فسفات بخطوة واحدة.

تخليق البورين PURINE SYNTHESIS

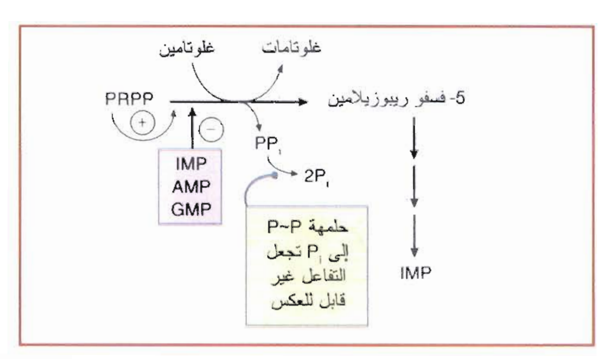
تخليق 5-فسفوريبوزيل 1-ريبوفسفات 5-phosphoribosyl-1-ribophosphate (PRPP) synthesis

إن الجزيء الطليعة لكل من التخليق الجديد والعلاج الإنقاذي للبورينات وللبيريميدينات هو الشكل المفعّل من الريبوز 5-فسفات هو 5-فسفوريبوزيل-1-بيروفسفات (PRPP) الذي يتم إنتاجه من الفسفرة ثنائية الفسفات لمركب الريبوز 5-فسفات (الشكل 1.14). يستهلك هذا التفاعل اثنين من

الروابط عالية الطاقة عن طريق نقل مجموعة البيروالفسفات إلى سكر الريبوز.

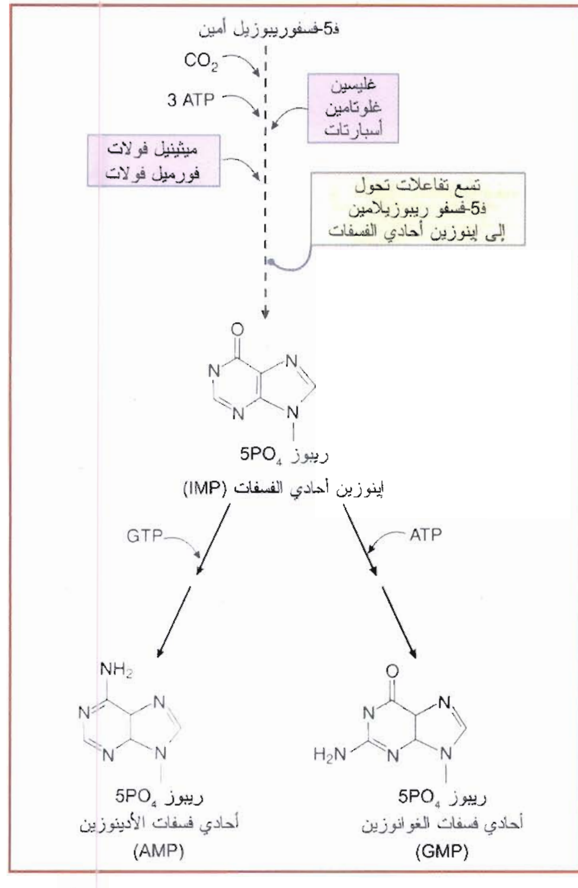
تخليق الفسفو ريبوزيلامين
Phosphoribosylamine Synthesis

تتم إضافة المكون الأول في حلقة البورين (أمين) إلى PRPP بواسطة إنزيم ناقل الأميد amidotransferase لتشكيل 5-فسفو ريبوزيلامين 5-phosphoribosylamine (الشكل 2.14). يعد هذا التفاعل الخطوة الملزمة والمحددة للسرعة rate-limited في تخليق البورين. يمنع تنظيم الارتجاع لهذا التفاعل من قبل المنتجات النهائية للسبيل – أحادي فسفات الأدنيوزين (AMP) وأحادي فسفات الغوانوزين (GMP) وأحادي فسفات الإينوزين (IMP)– من فرط إنتاج البورينات. بالمقابل فإن تنظيم الارتجاع المسبق feed-forward بواسطة تراكيز PRPP المرتفعة سيتخطى AMP وGMP وتثبيط IMP.



الشكل 2.14: تشكيل 5-فسفو ريبوزيلامين من PRPP. يوازن تنظيم الارتجاع المسبق يتوازن مع التثبيط بالارتجاع بواسطة أحادي فسفات الإينوزين (IMP) وأحادي فسفات الغوانوزين (GMP) وأحادي فسفات الأدنوزين (AMP). تشير ~ إلى رابط عالي الطاقة.

تشمل سبيل البورين تسعة تفاعلات تشمل مكونات متنوعة من حلقة البورين مما يقود لإنتاج IMP (الشكل 3.14). تتضمن حلقة البورين مشاركة من هيكل الغليسين الكلي ونتروجين أمين الأسبارتات ونتروجين أميد الغلوتامين بالإضافة إلى الكربون وO_2 من CO_2 وإضافتين لوحيد الكربون من رباعي هيدروفولات. يخدم المنتج النهائي لهذا السبيل (IMP) كمتوسط لاصطناع AMP وGMP.



الشكل 3.14: تشكل IMP من الحموض الأمينية، CO_2، والفولات ذات الكربون الوحيد.

الباثولوجيا PATHOLOGY

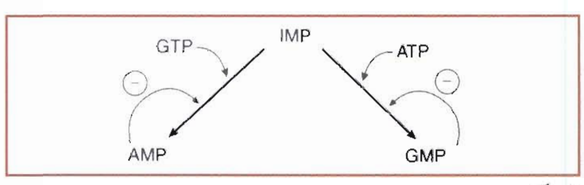
النقرس في داء فون غيركه Gout in Von Gierke's Disease

يتميز مرضى داء فون غيركه بارتفاع PRPP الناجم عن الزيادة في الفرع اللا تأكسدي في سبيل فسفات البنتوز. ينتج عن زيادة الغلوكوز 6- فسفات glucose 6-phosphate زيادة تراكيز لكل متوسطات تحلل السكر والتي تتضمن الغليسير ألدهيد 3- فسفات glyceraldehydes 3-phosphate (G3P) والفركتوز 6- فسفات fructose 6-phosphate (F6P) ويمكن أن يقود كليهما إلى ارتفاع ريبوز 5- فسفات ribose 5-phosphate. هذا بدوره يزيد من تركيز PRPP والذي يزيد قسرياً إنتاج البورينات مما يؤدي إلى ارتفاع حمض اليوريك والنقرس.

إنتاج AMP وGMP من الطليعة IMP الشائعة
Production of AMP and GMP from a Common IMP Precursor

تمثل IMP مفترق طرق لأنه يتم تحويلها إما إلى AMP أو GMP من خلال سبيلين يتطلبان خطوتين فقط. يبقى نتاج كل من المركبين في السبيل بتوازن عن طريق التنظيم المتصالب cross-regulation، العملية التـــي يكون فيها المنتج النهائي لأحد السبيلين مطلوباً من أجل إتمام السبيل الآخر. يتطلب

تخليق GMP وجود ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP) بالخطوة التـي تضيف المجموعة الأمينية من الغلوتامين. يتطلب تخليق AMP وجود ثلاثي فسفات الغوانوزين (GTP) في خطوة تضيف المجموعة الأمينية من الأسبارتات (الشكل 4.14). وهكذا نجد أن تجميعة pool الأدينيلات تحد من تركيز تجميعة الغوانيلات والعكس صحيح.

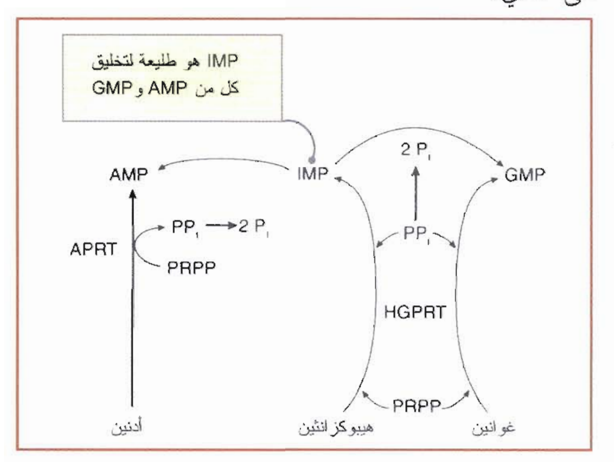


الشكل 4.14: التنظيم المتصالب لتخليق AMP وGMP من IMP. ثلاثي فسفات الغوانوزين GTP مطلوب من أجل تخليق AMP، وثلاثي فسفات الأدينوزين ATP مطلوب لتخليق GMP. تعمل المنتجات النهائية على بطء تخليقها ذاتياً.

تساعد تجميعة الأدينيلات أيضاً في الحفاظ على تراكيز اليوريدين أحادي الفسفات (UMP) والتيميدين أحادي الفسفات (TMP) والسيتيدين أحادي الفسفات (CMP) بتوازن مع النوكليوتيدات البورينية، لأن ATP يعمل كمستفعل تفارغي إيجابـي allosteric effector لسبيل تخليق البيريميدين (انظر تخليق البيريميدين). إن نتيجة عُرا loops تنظيم الارتجاع التفارغي هي لتأمين إعاضة متوازنة للنوكليوتيدات عند استهلاكها.

العلاج الإنقاذي للبورين Purine Salvage

إن التقلب الطبيعي لكل من جزيئات RNA وDNA ينتج كميات وافرة من الأسس البورينية والبيريميدينية المتشكلة سابقاً. إن سبل العلاج الإنقاذي تسمح بعودة دورة هذه الأسس وتستخدم في إعادة تخليق النوكليوتيدات. يشمل العلاج الإنقاذي للبورين أثنين من إنزيمات ناقلة الفسفوريبوزيل تكون وظيفتهما نقل مجموعة الفسفوريبوزيل من PRPP إلى الأسس الحرة المتشكلة من تدرّك الحمض النووي. ينتج عن ذلك أحاديات النوكليوتيد mononuleotides، كما هو مبين في (الشكل 5.14). يمتلك الأدنين إنزيمه الخاص (adenine phosphoribosyl transferase) الذي يشكل الأدينيلات من الأدنين. يتشارك الهيبوكسانتين مع الغوانين بالإنزيم ناقلة فسفوريبوزيل هيبوزانثين-غوانين hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) والذي ينتج الإينوزينات inosinate والغوانيلات، على التتالي.



الشكل 5.14: سبيل العلاج الإنقاذي للبورين. يتم تحويل الأسس الحرة الأدنين والهيبوزانثين والغوانين إلى AMP وIMP وGMP على التتالي. يلعب PRPP دور معطٍ للريبوز فسفات Ribose phosphate. Adeninephosphoribosyl transferase APRT ناقلة فسفوريبوزيل الأدنين

نقاط رئيسية عن البورينات

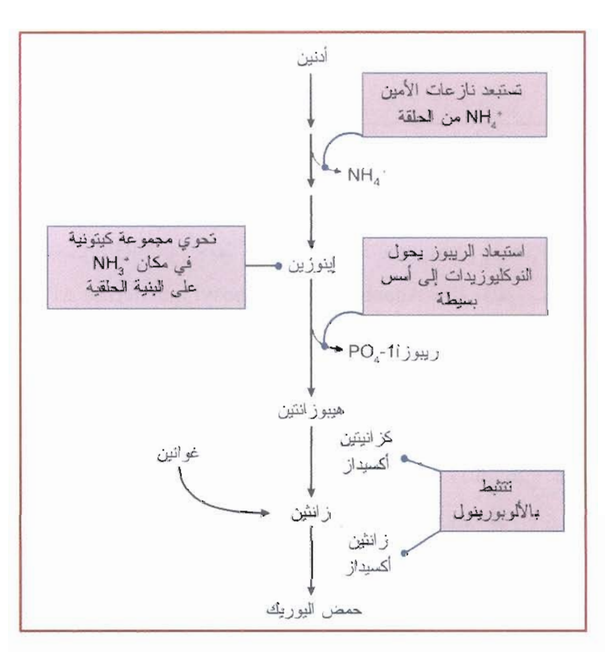
- تتجمع البورينات على جزيئة ريبوز 5-فسفات، وذلك على عكس البيريميدينات التي تخضع لتجميع وإعادة ترتيب الحلقة قبل ارتباطها على جزيئة الريبوز.
- إن الإينوزين أحادي الفسفات هو المتوسط البوريني الأول الذي يحمل حلقة سليمة.
- إن زيادة تحول الفسفوريبوزيل أمين phosphoribosylamine إلى IMP كما في النقرس تؤدي إلى زيادة تحول IMP إلى حمض اليوريك أكثر من فرط إنتاج AMP وGMP لأن هذه المنتجات النهائية تنظم تخليقها الذاتي.

تدرّك البورينات إلى حمض اليوريك
DEGRADATION OF PURINES TO URIC ACID

يمكن للخلايا أن تتخلص من البورينات الفائضة التـي لا تحتاجها في العلاج الإنقاذي للبورينات. إن المنتج النهائي

لتدرّك جميع البورينات هو حمض اليوريك uric acid، الذي يتم إفراغه في البول.

على الرغم من أن تدرك الأدنين يمكن أن يحدث بطرائق متعددة (الشكل 6.14)، تتجمع كل هذه السبل في النهاية لتشكيل الإينوزين Inosine. ويتحول الإينوزين أحد النوكليوزيدات بعدها إلى هيبوزانثين hypoxanthine (أساس بوريني) عن طريق نزع سكر الريبوز على شكل ريبوز 1-فسفات ribose 1-phosphate. يخضع الهيبوزانثين hypoxanthine بدوره لعمل إنزيم أكسيداز الهيبوزانثين hypoxanthine oxidase ليشكل الزانثين xanthine. يتم تشكيل الزانثين أيضاً من مركب بوريني آخر وهو الغوانين



الشكل 6.14: تدرّك البورين إلى حمض اليوريك. متوسطات البورين التـي تتحول كلها إلى زانثين ومن ثم تتحول إلى حمض اليوريك.

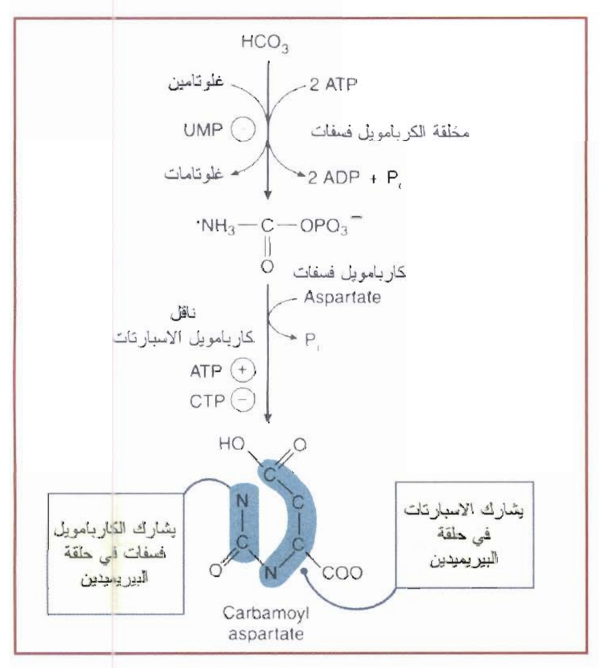
بواسطة نزع الأمين deamination. يخضع الزانثين أيضاً لعمل إنزيم أكسيدازالزانثين xanthine oxidase ليشكل حمض اليوريك الذي يتم إفراغه في البول. ينتج تفاعل أكسيداز الزانثين xanthine oxidase أيضاً بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide، والذي يتحول إلى ماء و O_2 بواسطة إنزيم الكاتالاز catalase.

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

اصطناع البيريميدين
PYRIMIDINE SYNTHESIS

تشكل أسبارتات الكرباموبل
Formation of Carbamoyl Aspartate

يملك الكرباموبل أسبارتات Carbamoyl Aspartate كل مكونات الحلقة البيريميدينية النهائية (الشكل 7.14). يتشكل من تكثف الأسبارتات مع فسفات الكرباموبل Carbamoyl phosphate. عندما يتم إغلاق الحلقة، يتم تحويلها من خلال سبيل تخليقي إلى المنتجات النهائية: ثلاثي فسفات اليوريدين uridine triphosphate (UTP) وثلاثي فسفات السيتيدين cytidine triphosphate (CTP) والتيميديلات thymidylate.



الشكل 7.14: تشكيل أسبارتات الكرباموبل Carbamoyl Aspartate. تتشكل فسفات الكرباموبل Carbamoyl phosphate من الأمونيا والبيكربونات والغلوتامين وتتحول إلى أسبارتات الكرباموبل. تثبط المنتجات النهائية للبيريميدين UMP وCTP بالارتجاع السبيل. يحفز البورين ATP تخليق البيريميدين. مما يساعد في المحافظة على توازن البورينات والبيريميدينات.

إن الطليعة المباشرة لأسبارتات الكرباموبل هي فسفات الكاربامويل. وتتشكل هذه الطليعة في الهيولى في تفاعل يحفزه

إنزيم مخلقة الكرباموييل فسفات Carbamoyl phosphate synthetase الهيولية. بطريقة مشابهة لوظائف الشكل المتقدري في حلقة اليوريا فإن إنزيم مخلقة كرباموييل فسفات يستخدم كلا من ATP والبيكربونات (CO_2) في تشكيل كرباموييل فسفات. إن الاختلاف بين هذين الإنزيمين هو مصدر النتروجين. بالمقارنة بحلقة اليوريا التـــي تقوم بعملية إفراغ للنتروجين بشكل يوريا (انظر الفصل 12)، فإن تشكيل فسفات الكرباموييل يمثل عملية تخليقية مع وجود الغلوتامين كمصدر للنتروجين. لا يمتلك *N*-أسيتيل غلوتامات أي تأثير على فعالية الشكل الهيولي من مخلقة كرباموييل فسفات على عكس تأثيره المنبه لعمل الشكل المتقدري للإنزيم.

الباثولوجيا PATHOLOGY

بلورات يورات الصوديوم Sodium Urate Crystals

عند مرضى النقرس، يتراكم حمض اليوريك في الدم والأنسجة. بسبب درجة pH المنخفضة 5.4 يتواجد حمض اليوريك بشكل يورات الصوديوم التي تشكل بلورات إبرية الشكل عند ترسيبها في المحلول. التراكيز السوية من يورات الصوديوم لاتشكل بلورات. ولكن زيادة الإنتاج أو نقص الإفراغ يمكن أن يسبب زيادة هذه التراكيز. نظراً لكون السوائل الزليلة synovial fluid المحلات الأضعف ليورات الصوديوم أقل من البلازما، ولأن المفاصل المحيطية تميل لأن تكون فيها درجة الحرارة أخفض، فإنه من الأكثر احتمالاً أن تترسب يورات الصوديوم فيها وتسبب التهيج والتهاب المفاصل arthritis في المفاصل المحيطية (مثل أصابع القدم وأصابع اليد).

يدمج إنزيم ناقل كرباموييل الأسبارتات البنية الكاملة للأسبارتات مع كرباموييل فسفات لتشكيل أسبارتات الكرباموييل. ينظم هذا التفاعل بشكل مماثل لمخلقة الكرباموييل فسفات فبذلك تتشكل البورينات والبيريميدينات بتراكيز متوازنة في الخلية.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

معالجة النقرس Treatment of Gout

يمكن التحكم بتراكيز اليورات المرتفعة إما بواسطة الكولشيسين colchicine أو الألوبورينول allopurinol. يعمل الكولشيسين من خلال تثبيط الالتهاب بمنع هجرة للعدلات والبلعمة phagocytosis. تتطلب عملية البلعمة تشكل نبيبات دقيقة microtubules لكن الكولشيسين يعرقل تجميع النبيبات الدقيقة. يعمل الألوبورينول من خلال تثبيط أكسيداز الزانثين. يخلق هذا توزع المنتجات النهائية بين، الهيبوزانثين والزانثين واليورات، بالتالي ينقص من تراكيز اليورات. لا يقود ارتفاع تراكيز الزانثين والهيبوزانثين اللذين يفرغان أيضاً في البول، إلى تشكيل بلورات في الأنسجة.

تخليق النوكليوتيدات البيريميدينية من الأوروتات Synthesis of Pyrimidine Nucleotides from Orotate

تخضع أسبارتات الكرباموييل لإغلاق الحلقة وأكسدة لتشكيل حمض الأوروتيك orotic acid (الشكل 8.14). تتشكل uridylate عند إضافة PRPP إلى بنية حلقة الأوروتات، تتبع بنـــزع الكربوكسيل. وهكذا خلال بضع خطوات تفاعلية فقط يتم تحويل البنية المفتوحة لأسبارتات الكرباموييل إلى النوكليوتيد البيريميدينـــي حمض اليوريديليك uridylic acid. تحول الفسفتة المستمرة بواسطة ATP اليوريديلات إلى UTP الذي يمكن بدوره أن يخضع لإضافة أمين بمجموعة أميدو من الغلوتامين لكي ينتج CTP.

كرباموييل أسبارتات
انغلاق الحلقة
أوروتات
PRPP
$2 P_i$ ← PP_i
CO_2
UMP
ATP
ADP
يمكن للأشكال ثنائية الفسفات فقط أن تخضع للاختزال مع NADH
UDP
NADPH
NADP⁺
ديوكسي-UMP
ميثيلين-THF
DHF
TMP
ATP
ADP
UTP
غلوتامين
غلوتامات
CTP

الشكل 8.14: تشكيل النوكليوتيدات البيريميدينية من أسبارتات الكرباموييل.

تخليق التيميديلات Thymidylate Synthesis

نظراً لأن DNA يتطلب وجود الثيمين الشكل المتيل من اليوراسيل فإن سبيل تخليق البيريميدين يتفرع عند ثنائي فسفات اليوريدين (UDP). لذا لا يقدم UDP طليعة لـــ UTP وCTP فحسب، بل يشكل أيضاً طليعة الثيميديلات thymidylate. يتم تحويل ثنائي فسفات اليوريدين بداية إلى ثنائي فسفات الديوكسي اليوريدين (منـــزوع الأوكسجين) deoxyuridine diphosphate (dUDP) بفعل إنزيم مختزلة الريبونوكليوتيد ribonucleotide reductase (انظر تخليق الديوكسي ريبو

نوكليوتيدات والشكل 8.14). تنتج عملية نزع الفسفات من dUMP الديوكسي يوريدين أحادي الفسفات (dUMP). بعدها ينقل إنزيم سينتاز الثيميديلات مجموعة متيل من 10,5-ميتيل رباعي هيدروفولات 5,10-methylene tetrahyd-rofolate مشكلاً dTMP. ويشار إلى dTMP اختصارا بـــ TMP لأن الثيمين يوجد فقط في DNA. وتعطل فعالية سينتاز الثيميديلات بشكل متعذر العكس بواسطة دواء السرطان الفلورويوراسيل fluorouracil.

العلاج الإنقاذي للبريميدين Pyrimidine Salvage

يمكن أن يتم العلاج الإنقاذي لليوراسيل والثيمين بواسطة ناقلة فوسفوريبوزيل للبريميدين pyrimidine phosphoribosyl transferase التـــي تستخدم PRPP لتشكل النوكليوتيدات الهامة.

نقاط رئيسية عن اصطناع البريميدين

- إن N-acetylglutamate الذي ينبه الشكل المتقدري لإنزيم مخلقة الكارباموئيل فسفات Carbamoyl phosphate synthetase (دورة – حلقة – اليوريا) ليس مفعلاً تفارغياً للشكل الهيولي (تخليق البريميدين).
- يشير التنظيم المتصالب إلى المتطلب من الـــ ATP في تخليق GMP والمتطلب من GTP في تخليق AMP، وبذلك فإن لسبيل واحد متطلب للمنتج النهائي من السبيل المتناسق.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

فعل الميتوتركسات Methotrexate Action

إن فعل سينتاز الثيميديلات thymidylate synthase يترك الفولات بشكل ثنائي هيدروفولات التي يجب أن تتجدد الى شكل رباعي هيدروفولات tetradihydrofolate قبل أن تصبح مانحاً لوحيدات الكربون مجدداً. يتحفز التجدد بواسطة إنزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، وهو إنزيم حساس للمثبط التنافسي methotrexate لهذا السبب يستخدم methotrexate كمضاد ورم فعال، ويستخدم methotrexate عادة بالمشاركة مع عوامل أخرى لأن بعض الخلايا السرطانية يمكن أن تطور مقاومة تجاه الميتوتركسات.

تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات DEOXYRIBONUCLEOTIDE SYNTHESIS

يميز الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات فقط من قبل إنزيم مختزلة ريبونيكليوتيد ribonucleotide reductase. يستخدم هذا الإنزيم ثيوريدوكسين thioredoxin المختزل كتميم عامل لكي يحول الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات إلى 2'-فسفات الديوكسي ريبونوكليوتيد 2'-deoxyribo- nucleotide phosphate (الشكل 9.14). إن الشكل المؤكسد من الثيوريدوكسين thioredoxin المتشكل من هذا التفاعل يعاد تدويره إلى الشكل المختزل بواسطة مختزلة الثيوريدوكسين في تفاعل يتطلب NADPH.

التحول البيني بين فسفات النوكليوزيد NUCLEOSIDE PHOSPHATE

على الرغم من أنه يتم إنتاج النوكليوتيدات بشكل أحادي الفسفات، فإن ATP يمكن أن يخدم كمعط عام لمجموعة الفسفوريل. وبذلك يتم تحويل أحاديات الفسفات إلى ثنائيات الفسفات بواسطة إنزيم كينازالنيكليوزيد أحادي فسفات nucleoside monophosphate kinase:

Nucleoside monophosphate + ATP → nucleoside diphosphate + ADP

ويتم تحويل الأشكال ثنائية الفسفات للنوكليوزيد إلى الأشكال ثلاثية الفسفات بواسطة إنزيم كينازالنيكليوزيد ثنائي فسفات nucleoside diphosphate kinase:

Nucleoside diphosphate + ATP → nucleoside triphosphate + ADP

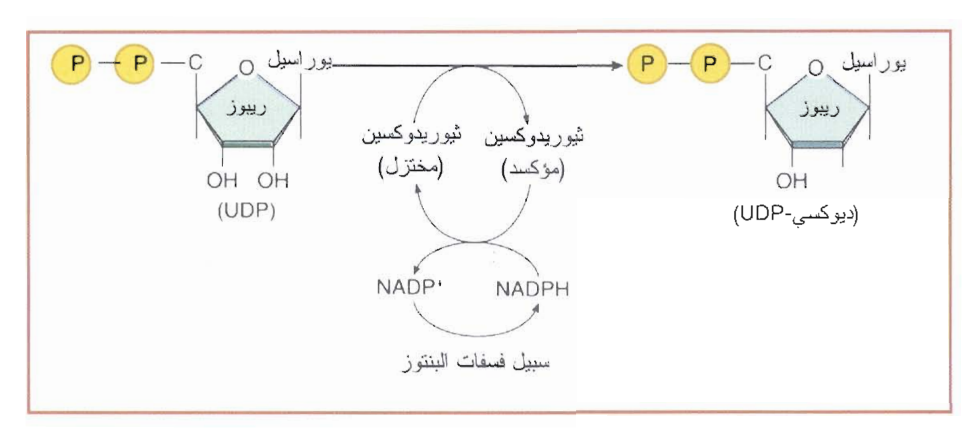
علم الأدوية PHARMACOLOGY

مضاهئات الأسس النوكليوتيدية Nucleotide Base Analogs

تدخل المضاهئات البنيوية للأسس النوكليوتيدية إلى السبل داخل الخلية وتبدي تأثيراتها. تستخدم الأسس أو النوكليوتيدات عموماً من قبل الخلايا لأنها تنقل بسرعة أكبر إلى الخلايا ومن ثم يتم تفعيلها. أمثلة عن مضاهئات البورينات مركبات متيل الزانثين الكافئين، الثيوبرومين، التيوفيللين(و6- ثيوغوانين 6-thioguanine و6- مركابتو) بورين ومن مضاهئات البريميدينات 5-فلوروييوراسيل (مضاهئ لليوراسيل) وبرومو يوريدين منزوع الأكسجين bromo-deoxyuridine (مضاهئ للتيميدين) والأدوية المضادة لفيروس HIV مثل β-D-arabin-ofuranosylcytosine (Ara-C) ومركب 2',3'-dideoxy-3'-azidothymidine (zidovudine, AZT).

الأمراض المتعلقة باستقلاب النوكليوتيدات DISEASES RELATED TO NUCLEOTIDE METABOLISM

مجموعة من الأمراض التـــي تنجم عموماً عن عوز وراثي في الإنزيمات التـــي تتدخل في استقلاب النوكليوتيدات.



الشكل 9.14: تفاعل مختزلة ريبونوكليوتيد. الثيوريدوكسين (الشكل المختزل) يتصرف كتميم عامل مختزل في اختزال ribose في الموقع '2. وNADPH المتشكلة من سبيل فسفات البنتوز تستخدم لتحديد الشكل المختزل من thioredoxin.

متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan Syndrome

إن متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan syndrome هي مرض قاتل ينتج عن عوز إنزيم العلاج الإنقاذي HGPRT. تظهر لدى المرضى أعراض النقرس وتشوهّات ذاتية self-mutilation وتخلّف عقلي mental retardation. ارتفاع حمض اليوريك في الدم والبول عند المرضى ينجم عن زيادة تراكيز الهيبوزانثين والغوانين والتـي لا يمكن أن تعالج إنقاذياً، ولذلك يجب إفراغها بشكل حمض اليوريك.

عوز نازعة أمين الأدينوزين Adenosine Deaminase (ADA) Dficiency

ينجم عن عوز نازعة أمين الأدينوزين adenosine deaminase (ADA) deficiency مرض عوز المناعة المشترك الوخيم sever combined immunodeficiency. يسبب غياب هذا **الإنزيم** تراكم الديوكسي ATP (Deox) في الخلايا **اللمفاوية والذي** يثبط مختزلة الريبونوكليوتيد ribonucleotide reductase مؤدياً لتثبيط تخليق الـ DNA. بما أن اللمفاويات تخضع لانقسام خلوي cell division خلال الاستجابة المناعية الطبيعية لذلك فإن تخليق DNA المبطأ يؤدي إلى موت الخلية cell death ونقص المناعة immune deficiency.

النقرس Gout

يعانـي مرضى النقرس من التهاب مؤلم يشبه التهاب المفاصل arthritis مؤلم ومدمر للنسج المفصلية joint tissues. وينجم الضرر damage النسيجي عن ترسب بلورات يورات أحادية الصوديوم إبرية الشكل فيها. وبما أن ترسب اليورات يعتمد على درجة الحرارة لذلك تتأثر المفاصل البعيدة (الأبرد) كما في مفاصل القدمين أولاً. وتنجم زيادة اليورات إما عن أسباب وراثية تؤدي في تشكيل PRPP أو عن نقص التصفية الكلوية لليورات. والأخير هو الأكثر شيوعاً.

نقاط رئيسية عن تخليق الريبونوكليوتيدو النوكليوتيدات النوكليوزيدات

- لا يمكن أن يتم تحويل UMP إلى TMP بواسطة كيناز التيميدين بل يجب أن يتم تحويله أولاً إلى الشكل منقوص الأكسجين – الديوكسي.
- يتم إنتاج deoxyribose من اختزال الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات.
- يشارك رباعي هيدروفولات بتقديم مركبات وحيدة الكربون لبنية حلقة البورين وكذلك مجموعة المتيل الوظيفي على الثيمين.
- الحموض الأمينية التي تساهم بتقديم الكربون والنتروجين لبنية النوكليوتيدات هي الغليسين، الغلوتامين، والأسبارتات.

MOHAMED KHATAB

15

تنظيم وتخليق وتصليح الدنا

Organization, Synthesis, and Repair of DNA

المحتويات

تنظيم الدنا DNA ORGANIZATION

يعكس تنظيم حمض الديوكسي ريبونوكليوتيد Deoxy-ribonucleic acid (DNA) لحقيقيات النواة eukaryates مميزتين رئيسيتين له: طول كبير جداً ووفرة المتواليات sequences غير المرمزة noncoding. ويجب أن يبقى طوله الكبير مكتنـــزاً compacted ليتناسب مع ضيق النواة وأن يبقى متاحاً من أجل التعبير expression الانتقائي عن المعلومات الجينية. ويتحقق ذلك من خلال فرط التفاف supercoiling الدنا حول الهستونات ليشكل الجسيمات النووية nucleosomes.

تشكل المتواليات غير المرمزة أكثر من 98% من المجين الفردانـــي haploid genome. ويتشارك بعض الدنا غير المرمز مع المتواليات المرمزة بطريقتين:

- يقسم النواحي المرمزة coding regions (الاكسونات exones) من خلال الفعل كنواح اعتراضية intervening أو انترونات introns.
- يقدم الوظيفة التنظيمية.

ويوجد الباقي من الدنا غير المرمز وفق شكلين:

- جينات كاذبة Psudogenes
- عائلات من المتواليات المكررة repeated sequences تعرف بالدنا المتكرر repetitive.

الجسيمات النووية Nucleosomes

عندما يتم مزج الدنا المنقى purified مع البروتينات الهستونية فإنها تتشارك لتشكيل الجسيمات النووية nucleosomes، الوحدة البنيوية الأساسية في الكروماتين chromatine. يشكل الدنا فرط التفاف بحيث يلتف مرتين حول ثمانية من الهستونات ليشكل جسيم نووي فردي. ويحتوي الكروماتين على جسيماً نووياً فردياً في كل 200 أساس على طول الدنا وهذا الدنا كاف ليلتف حول اللب الثُمانـــي ويبقى هناك 30 زوجاً أساسياً تترك لتشكيل رابط مع الجسيم النووي التالي. ويتشارك الهستون الخامس الهستون H1 مع الناحية الرابطة.

- وتسمى الهستونات المركبة للثمانية H4 وH3 وH2B وH2A.
- متوالية الحمض الأمينـــي لكل هستون محفوظة بشدة highly conserved (حفظت متشابهة kept similar) عبر الأنواع.

• لا يعتمد تشكل الجسيمات النووية على متوالية أسس الدنا.

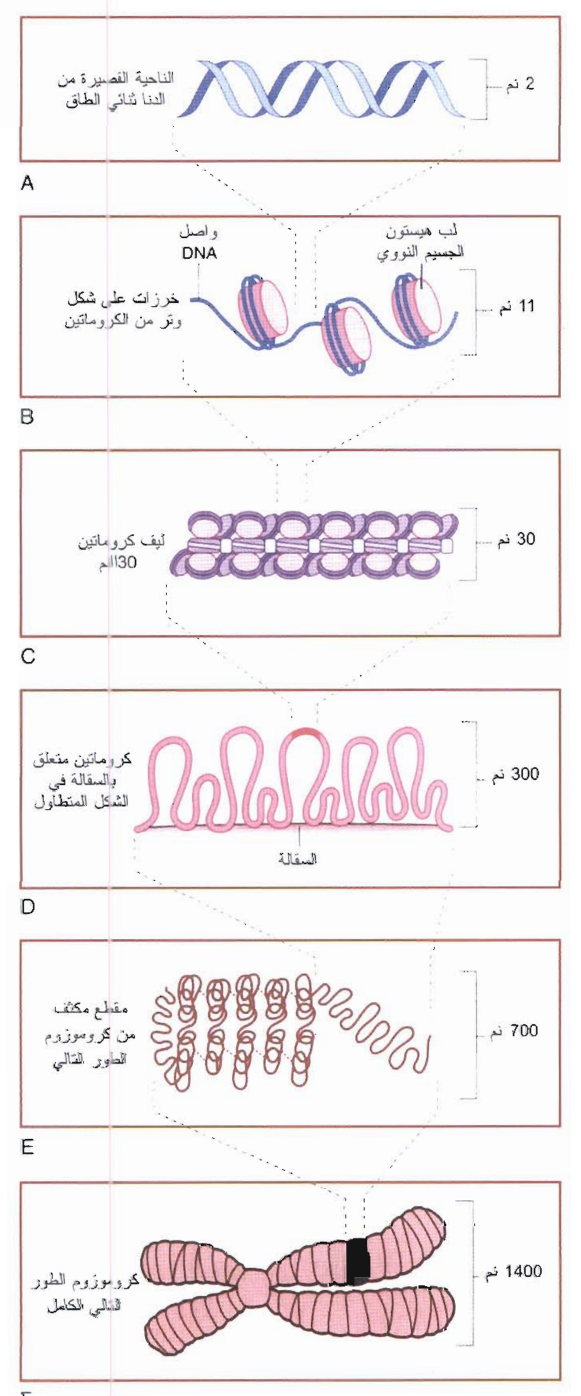
يكتنـــز الدنا بشكل أكبر من خلال الالتفاف إلى بنية ملف لولبـــي solenoid، ويتجمع الترتيب الأسطوانـــي المنتظم للجسيمات النووية في ألياف بطول 30 نانومتر (الشكل 1.15) ويتم تثبيت رزم الجسيمات النووية في هذه الألياف من خلال الهستون H1. وعندما ترتكز هذه الألياف على بروتينات السقالة scaffold النووية فإنها تشكل ألياف الكروماتين وهي تستطيع بدورها أن تخضع للمزيد من التكثف لتشكل الكروماتين المغاير heterochromatin أو الكروماتين الحقيقي euchromatin (الجدول 1.15). تجعل حالة الاكتناز العالية الكروماتين المغاير معطلاً جينياً genetically inactive على عكس الكرومانتين الحقيقي الذي يملك بنية أكثر انفتاحاً وامتداداً.

الجدول 1.15: المقارنة ما بين الكروماتين المغاير والكروماتين الحقيقي

المميز	الكروماتين المغاير	الكروماتين الحقيقي
انتساخ الجين	معطل	فعّال
درجة التكثف	متكثف	مبعثر
حساسية	لا	نعم
مثيلة السيتوزين	فرط مثيلة	نقص مثيلة

الجينات الكاذبة Psudogenes

ما عدا النسخة الأحادية للدنا التـــي تشكل الانترونات والأكسونات والمتواليات التنظيمية فإن الباقي من النسخة الأحادية للدنا يوجد على شكل جينات كاذبة. يحتوي الجين الكاذب على متوالية سليمة لعديد ببتيد وظيفي functional polypeptide ولكن لا يمكن التعبير عنها لأنها لا تحتوي على معزاز promoter ليبدأ تخليق حمض الريبونوكليويك RNA ribonucleic acid. يتم إنتاج الجينات الكاذبة من قبل الفيروسات القهقرية retroviruses انظر المنتسخة العكسية reverse transcription لاحقاً والتـــي تصنع نسخة الـــ DNA من الـــ RNA المرسال messenger. مما ينتج عنه متوالية دنا لا تحتوي على مقر المعزاز (انظر الجزء 16) أو انترونات ولكنها تملك ذيل عديد A (a polyA tail) توجد كل هذه الملامح في الرنا المرسال ولكنها غير وصفية لبنية الجين الطبيعي المتناسب معها. وبالتالي فإن مصطلح الجين الكاذب يصف متوالية الدنا في المجين genome والتـــي تمثل الرنا المرسال الناضج mRNA.



الشكل 1.15: اكتناز الدنا إلى الكروماتين وصبغيات الطور التالي عن طريق تشكيل ألياف الجسيمات النووية بطول 30 نانومتر والألياف المشاركة للسقالة.

والسبب في ظهور الجينات الكاذبة في المجين هو أن الفيروسات القهقرية التـــي تحدثها يمكن أن تغرزها insert في حلز helix الدنا بالطريقة نفسها التـــي تغرز فيها نسخ الصبغي الخاص بها. ويتم تضمين هذه الجينات الكاذبة في الدنا بشكل دائم ولكنها تبقى هاجعة dormant وخاملة inert ولا تملك القدرة للتعبير عنها.

الدنا المتكرر والينقولات

Repetitive DNA and Transposons

يتركب الدنا المتكرر من متواليات مكررة ترادفية Tandem مكونة من اثنين إلى عدة آلاف من أزواج الأسس ويقدر بأنها تشكل حوالي 30% من المجين. ويتوضع العديد من هذه المتواليات في القسيمات المركزية centromeres والقسيمات الطرفية telomers ولكنها تتبعثر أيضاً ضمن المجين. ويشار إلى الدنا المتكرر على أنه دنا ساتل satellite DNA بسبب اكتشافه على شكل شريط band ساتل صغير أثناء التنبيذ بمدروج الكثافة. وسمحت تقنية التنبيذ بكل من فصل وتحليل الدنا أثناء التنبيذ في محلول كلوريد السيزيوم، وتسبب القوى الكبيرة المتولدة أثناء التنبيذ (أكبر من 200,000g) على تشكيل مدروج كثافة لكلوريد السيزيوم فيهاجر الدنا في أنبوب التنبيذ إلى النقطـــة التـــي توافق تماماً كثافته الخاصة. ويشكل معظم الدنا المجينـــي شريط أحادي كثيف ولكن الساتل الذي يشكله يكون أكثر كثافة (محتوى أكبر من الغوانين - السيتوزين) وأكثر صغراً. يتولد الدنا المتكرر بشكل عشوائي من خلال حوادث التعابر المتفاوت crossover أثناء انقسام الخلية منتجاً خبناً deletion في صبغي واحد وتضاعفاً duplication في آخر. يخلق التضاعف متواليات متوضعة أو ترادفية مجموعة يمكن أن تتابع امتدادها من خلال مضاعفة الترتيب الترادفي ومضاعفتها مع كل حادث تأشب.

PATHOLOGY الباثولوجيا

الدنا المتكرر والمرض Repetitive DNA and Disease

يترافق العديد من الأمراض الوراثية مع زيادة في متواليات الدنا المتكرر. تتشارك المتوالية المكررة CpGpG مع متلازمة الصبغي X الهش fragile X syndrome ومن الأمثلة الأخرى رقص هنتنتون Huntington's Chorea (AGC) وحثل التأثر العضلي Myotonic dystrophy (CTG) والحثل العضلي النخاعي العصبي Spino- builbar muscular (AGC) ونلاحظ أن المرض الأخير هو نفس نمط التكرار لرقص هنتغتون مما يشير إلى أهمية توضع التكرار.

وتنتج الينقولات مثل الجينات الكاذبة من الفيروسات القهقرية وعلى عكس الجينات الكاذبة التـــي تمثل الرنا المرسال للمضيف فإن الينقول هو عبارة عن الفيروس القهقري نفسه ويختلف الينقول عن الفيروس القهقري الوظيفي بأنه فقد قدرته على صنع بروتينات رداء الفيروس وبالتالي أصبح محتبساً trapped داخل الخلية. يمكن للينقولات أن تترك الصبغي وأن تعيد الدخول إليه من مقر مختلف وبذلك تدعى بالجينات القافزة jumping genes. ويمكن لها عندما تترك الصبغي أن تأخذ معها متواليات مجانحة flanking sequences محدثة طفرات خبن أو طفرات غرز إذا غرزت ضمن المجين. يوجد صنفين رئيسين من الينقولات التـــي تشكل حوالي 10% من المجين:

- عناصر نووية قصيرة مبعثرة Short interspersed nuclear elements (SINES) هي بطول 100 إلى 500 زوج أسس ومثال معروف جيداً عنها متوالية Alu المؤلفة من 280 زوج أساس. والتـــي تملك حوالي مليون نسخة مبعثرة ضمن المجين متضمنة مواضع العديد من الإنترونات. وقد استعرفت العائلة الرئيسية لـــ SINES بأنها تحتوي على متوالية تعرف إنزيم اقتطاع *Alu* (*Alu* restriction enzyme). ويعتقد بأنها مشتقة من RNA 7S والتـــي توجد في جسيمات التعرف الأحادية (انظر الفصل 17).
- عناصر نووية طويلة مبعثرة Long interspersed nuclear elements (LINES) وهي بطول 6000 إلى 7000 زوج أساس. وهي تحتوي على جين المنتسخة العكسية مما يشير إلى أنها مشتقة من الفيروسات القهقرية. وتمثل عائلة L1 من LINES العائلة الرئيسية للدنا المتكرر وتشكل حوالي 5% من المجين.

نقاط رئيسية عن تنظيم الدنا

- يتحلزن دنا حقيقيات النوى حول الهستونات ليشكل الجسيمات النووية والتي يمكن أن تكتنز بشكل أكبر لتشكل بني ذات ترتيب أعلى مما ينتج عنة الكروماتين النووي ويكون معظم الدنا معطل انتساخياً بسبب اكتنازه الكبير، وميثلته العظمى وتعطي الكروماتين المغاير المقاوم للـ DNase.
- يرمز حوالي 2% من مجين حقيقيات النوى عديدات ببتيد (الإكسونات) والباقي يكون على شكل دنا غير مرمز ويتشارك الدنا غير المرمز مع الجينات على شكل متواليات تنظيمية أو متواليات اعتراضية (انترونات) والباقي إما على شكل جينات كاذبة أو دنا مكرر.

تخليق الدنا DNA SYNTHESIS

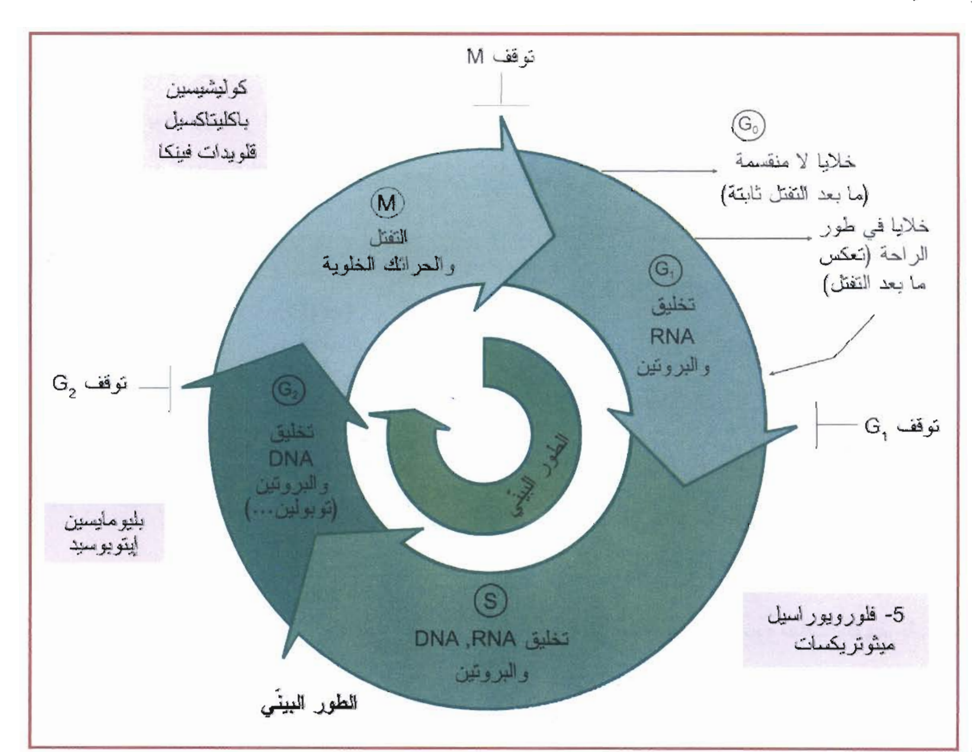
يحدث تخليق الدنا الخلوي استجابة لنمطين من الإشارات. الأولى إشارة حدوث انقسام الخلية والآخر تصليح الدنا المتضرر. وفي أي من الحالتين يجب أن يصبح الدنا المكتنز بشدة ضمن الكروماتين متوفراً فيزيائياً لإنزيمات تنسخ الدنا أو تصحيح الدنا. يحدث تنسخ الدنا وتصليح الدنا في فترات محددة أثناء دورة الخلية.

دورة الخلية Cell cycle

تتألف دورة الخلية من متوالية مؤقتة timed لحوادث تحدث أثناء الطور البينّي interphase والتفتل mitosis (M). ويتألف الطور البينّي من الطور G_1 (G = ثغرة gap) والطور (S) التخليق synthesis (والطور G_2) (الشكل 2.15). ويحتوي كلا الطورين G على نقاط فحص (اختبار) checkpoints تقرر فيما لو أن الخلية ستتحرك إلى تنسخ الدنا DNA replication (نقاط الفحص G_1) أو إلى التفتل mitosis (نقاط الفحص G_2).

- يكتنف كل من الطورين G_1 وG_2 تخليق الرنا RNA والبروتينات ولكن ليس الدنا.
- يكتنف الطور S تنسخ الدنا.
- يكتنف الطور M فصل الصبغيات أثناء انقسام الخلية.

يتم التحكم أثناء تقدم دورة الخلية عن طريق السيكلينات cyclins وهي عبارة عن بروتينات ترتفع تراكيزها وتنخفض أثناء دورة الخلية. تفعل السيكلينات كينازات البروتين المعتمدة



الشكل 2.15: دورة الخلية في خلايا حقيقيات النوى. يتسبب تضرر الدنا أو تشكل مغزل متفتل mitotic spindle غير ملائم في التوقف arrest عند نقاط الفحص. تبدي العديد من الأدوية المضادة للسرطان فعلها في مراحل مختلفة من دورة الخلية. يتم الدخول للطور G_0 من قبل الخلايا اللا منقسمة nondividing cells ولكن يمكن لبعض الخلايا أن تعيد الدخول للطور G_1 وتستأنف resume انقسام الخلية. M، التفتل.

على السيكلين cyclin-dependent protein kinases (Cdks) عن طريق الارتباط معها. تفسفر معقدات cyclin-Cdk الفعالة بروتينات هدفية متنوعة ذات فعالية أساسية essential في التقدم أثناء دورة الخلية.

تعمل نقاط الفحص في دورة الخلية على منع تشكل خلايا بنت شاذة abnormal عندما يتضرر الدنا عن طريق تثبيط فعالية cyclin-Cdk المفعلة. واحد من البروتينات المعروفة جيداً والذي يعمل على نقاط الفحص في كل من الطورين G_1 وG_2 هو البروتين الفسفوري النووي nuclear phosphoprotein p53، الذي يعمل كعامل انتساخ لزيادة التعبير عن الجينات التـــي توقف النمو growth arrest، من أجل تصليح الدنا أو من اجل الاستماتة apoptosis (العملية التـــي تقود إلى موت الخلية cell death). نتيجة توقيف دورة الخلية، يسمح p53 بالوقت اللازم لتصليح الدنا وينقص من فرص الطفرات الضارة، ويعرف الــ p53 كجين كابت للورم tumor suppressor gene وذلك بسبب فعاليته المضادة للتطفير antimutagenic activity، لذلك يترافق العديد من السرطانات البشرية human cancers مع طفرات في جين p53.

تشكل شوكة التنسخ
Formation of the Replication Fork

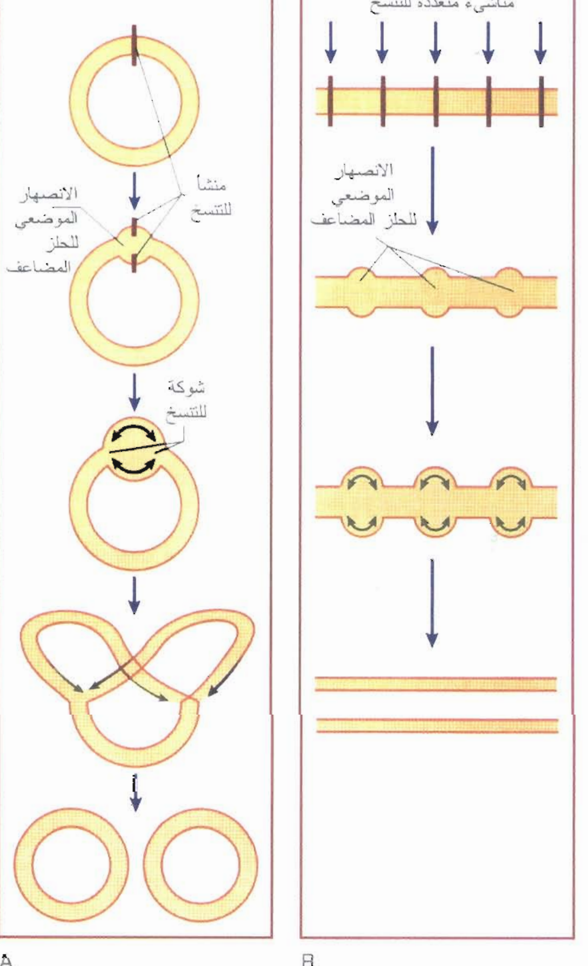
الدخول في الطور S يفعّل عملية تنسخ الدنا، ولأن طاقي حلز الدنا يجب أن ينفصلا ليعملان كمرصافين templates (تنسخ نصف محافظ semicoservative replication)، فيجب أن تنقص رزم الكروماتين ذات الترتيب الأعلى لتسمح لإنزيمات التنسخ بالعمل. وينتج عن التنسخ نصف المحافظ طاق والدي (أصلي) وطاق بنت (جديد) في كل حلز مزدوج جديد.

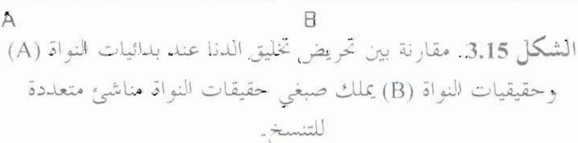
علم الأنسجة HISTOLOGY

التفتل Mitosis (M)

بعد أن تجتاز الخلية نقطة الفحص G_2، يجب أيضاً أن تجتاز نقطة الفحص M التي تتحرى تشكل المغزل غير الملائم improper spindle لكي تمنع الفصل الخاطئ mis-segregation لشق الصبغي chromatide إلى الخلايا البنت. إذا تم تجاوز نقطة الفحص M يمكن أن تدخل الخلايا إلى التفتل وتتابع عبر الطور التالي metaphase (حيث تتفرد line-up الصبغيات على صفيحة الطور التالي metaphase plate) وطور الصعود anaphase (حيث تنفصل الصبغيات وتسحب إلى أقطاب poles المغزل المتعاكسة).

وحيث أن كلا طاقين حلز DNA عكسي التوازي antiparallel، فيحتوي كل اتجاه على طاق مرصاف. وبذا يكون تخليق الدنا ثنائي الاتجاه بحيث يبدأ من منشأ التنسخ لكل من الدنا في حقيقيات النواة وبدائيات النواة prokaryotic (الشكل 3.15) ويختلف تخليق دنا حقيقيات النواة بشكل أساسي باحتوائه على مناشئ origins متعددة للتنسخ لكي تنقص من الوقت الضروري لتنسخ الصبغي الكبير جداً.





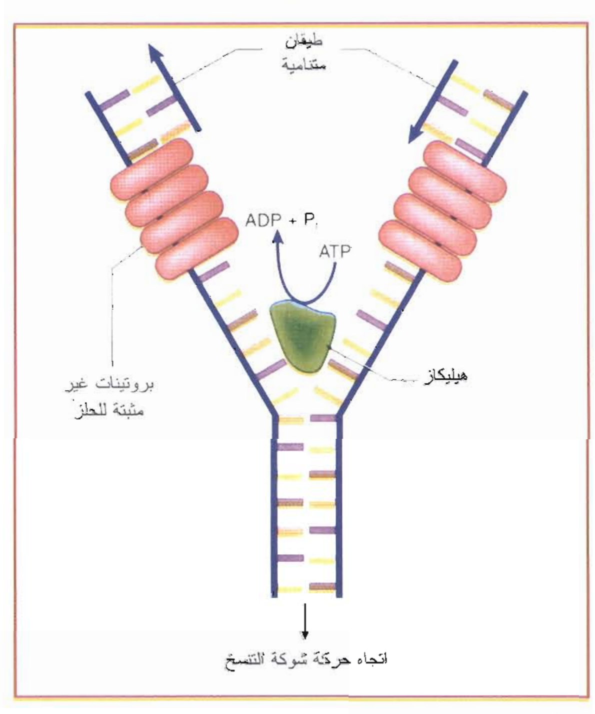
الشكل 3.15. مقارنة بين تحريض تخليق الدنا عند بدائيات النواة (A) وحقيقيات النواة (B) يملك صبغي حقيقات النواة مناشئ متعددة للتنسخ.

علم الأنسجة HISTOLOGY

الاستماته Apoptosis

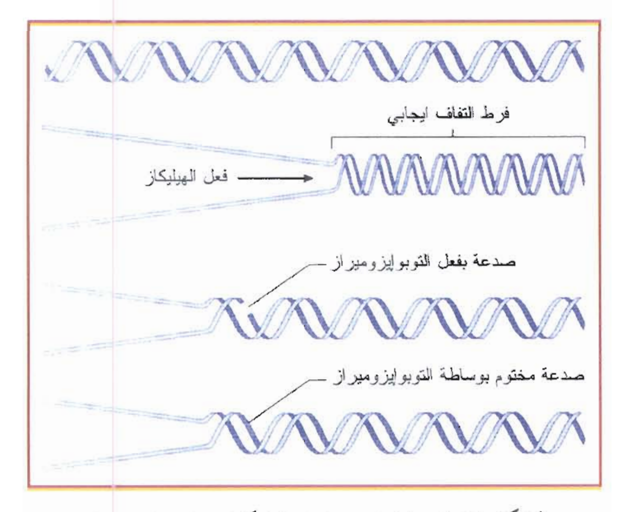
يشير الموت الخلوي المبرمج programmed cell death (الاستماته) إلى عملية طبيعية منظمة تقدم من خلالها الخلايا على الانتحار suicide وعلى سبيل المثال بعد يوم واحد فقط من وجودها، تشكل العدلات فقاعات blebs على سطحها تهضم من قبل خلايا مبلعمة phagocytic cells أخرى. ويخضع الدنا أيضاً إلى التدرك والهضم. يشاهد حدث آخر أثناء العملية المرحلية للاستماته الخلوية وهو التدرك المتقدري.

لكي يكون حلز الدنا متاحاً accessible لعمل إنزيمات البلمرة، يرتخي relaxed فرط الالتفاف supercoiling خلال فعل إنزيمات غرياز الدنا DNA gyrase التوبوإيزوميراز II (Topoisomerase II) وهو الإنزيم الذي يحرض على فرط الالتفاف السلبـي للدنا (الاتجاه المعاكس للالتفاف twist اليمينـي) يسمح ارتخاء فرط التفاف الدنا بارتباط الهيليكاز helicase وتستمر بفك الحلز في تفاعل يتطلب طاقة (الشكل 4.15). الهيليكاز ليس عبارة عن Topoisomerase حيث أنها لا تفصم وتعيد وصل الطيقان – ولكنها ببساطة تفصل spreads طيقان الدنا كلاً على حدا. ينتج عن هذا الفعل تشكل فرط التفاف إيجابـي (نفس اتجاه التفاف اليمينـي) وهذا رأس شوكة التنسخ. ويمكن أن يوضح من خلال الانتزاع السريع



الشكل 4.15. فعل الهيليكاز على شوكة التنسخ. تستخدم طاقة ATP للتغلب على مقاومة الحلز للانفكاك. تمنع بروتينات نزع تثبت الحلز من إعادة التلدين.

للطاقين من الوتر string أو الحبل مسبباً عقدة (فرط الالتفاف الإيجابـي) ليشكل رأس الفصل (الشكل 5.15) يفرج Topoisomerase I الإجهاد من خلال تكرار فصم وإعادة وصل لطاق واحد في الحلز عند فكه لدورة واحدة وبذا يكون قادراً على ارخاء كل من فرط الالتفاف الإيجابـي أو السلبـي. مع فك الهيليكاز للحلز ترتبط بروتينات نزع تثبت الحلز إلى الطاق الأحادي للدنا لمنع إعادة التلدين reannealing وتسمى نقطة الفصل بشوكة *التنسخ*.



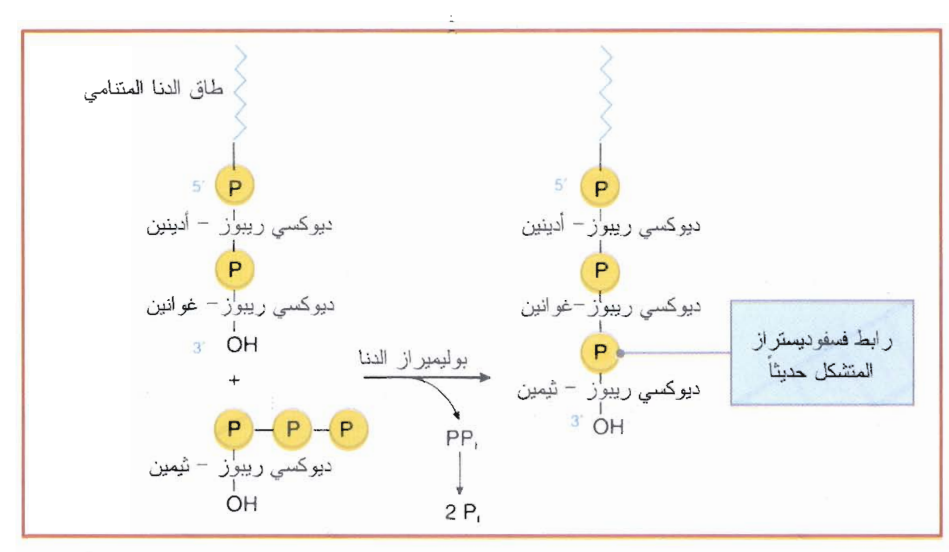
الشكل 5.15. مقارنة بين فعل الهيليكاز والتوبوإيزوميراز Topoisomerase. ينتج فرط الالتفاف الإيجابـي للدنا عن فصل الطاق. تفصم Topoisomerase وتعيد ختم الطيقان لتسمح بانفكاك دورة واحدة كل مرة.

بلمرة الديوكسي ريبونوكليوتيد

Deoxyribonucleatide Polymerization

إن طلائع تخليق الدنا هي عبارة عن ′5-ديوكسي ريبونوكليوتيد ثلاثي الفسفات 5′-deoxyribonucleatide triphosphate. تولد بوليميراز الدنا DNA polymerase رابط فسفاتـي ثنائي الأستر من خلال شطر البيـروفسفات من الطليعة وارتبـاطها إلى مـجموعة ′3-هيدروكسي الحرة على عديد الببتيد المتنامي (الشكل 6.15). وهذا بدورة يترك مجموعة ′3-هيدروكسي حرة على النوكليوتيد الجديد المضاف جاهزة لتستقبل ′5-ديوكسي ريبونكليوتيد التالية.

وبسبب طبيعة البوليميراز فإن اتجاه تخليق الدنا يكون دائماً من الاتجاه ′5 إلى ′3 لذلك فإن متواليات النوكليوتيد تمثل بشكل نموذجي مع النهاية ′5 على اليسار والنهاية ′3 على اليمين. يتقدم طاق الدنا الذي تم تخليقه وفق النهاية ′3 في نفس اتجاه شوكة التنسخ ويسمى *الطاق الموجّه* *leading strand* وكما هو متوقع فإن تخليق الطاق الموجه يكون بشكل



الشكل 6.15: فعل بوليمراز الدنا. تتفاعل ′5 ثلاثية الفسفات مع النهاية ′3 لطاق الدنا المتنامي، مشكلة رابط ثنائي الأستر فسفاتـي. شطر البيروفسفات إلى أحادي الفسفات يضمن تعذر عكس التفاعل.

مستمر أو معالج بدقة عالية. ويتم تحفيز ذلك عند بدائيات النواة عن طريق بوليميراز الدنا DNA III (DNA polymerase III) (الجدول 2.15) حيث أنه يحيط بحلز الدنا ويتحرك على طول طاق المرصاف لكي يضيف نوكليوتيدات جديدة إلى الطاق البنت النامي.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

ارتخاء فرط الالتفاف Relaxing of Supercoiling

إن فعل الجيراز gyrase أثناء تخليق الدنا هو تفريج relieves الإجهاد من فرط الالتفاف الإيجابي عن طريق تحريض فرط الالتفاف السلبي. يتم تثبيط النمو الجرثومي إذا تم حصر جيراز الدنا DNA gyrase بواسطة المضادات الحيوية antibiotics من زمرة الفلوروكينولون fluoroquinolone. على سبيل المثال السيبروفلوكساسين ciprofloxacin الذي يستخدم في معالجة السبيل البولي urinary tract وأخماج جرثومية أخرى.

الجدول 2.15: المقارنة بين إنزيمات بلمرة الدنا عند بدائي النواة وحقيقي النواة

فعل الإنزيم	بدائي النواة	حقيقي النواة
تخليق الطاق القائد (الموجه)	DNAP* III	DNAP δ
تخليق الطاق المتلكئ - تشكيل مشرع الرنا	بريماز	DNAP α
تخليق الطاق المتلكئ - تطويل من المشرع	DNAP III	DNAP δ
تخليق الطاق المتلكئ - استبدال مشرع الرنا بالدنا	DNAP I	DNAP ε
وصل الشدف الأوكازاكي إلى الطاق المتلكئ	ليغاز الدنا	ليغاز الدنا

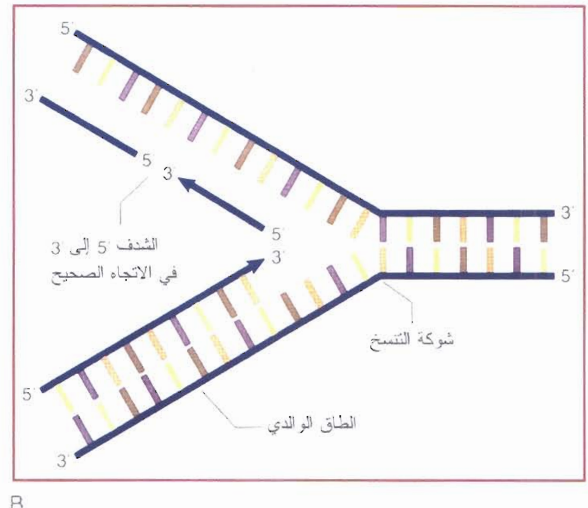
*DNAP: بوليميراز الدنا

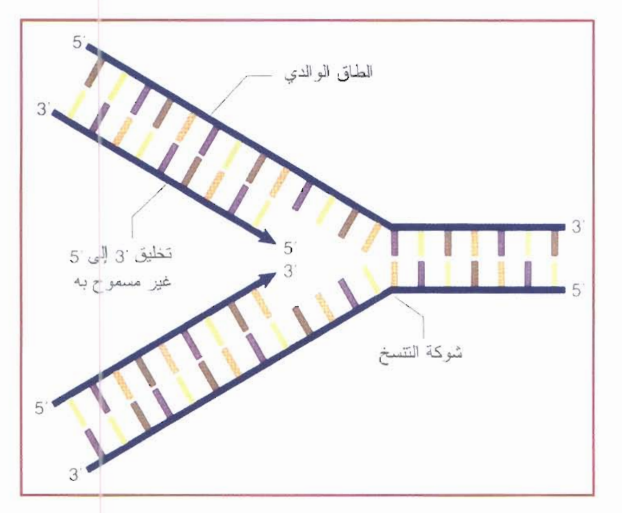
يولد اتجاه الطاق المعاكس معضلة dilemma تنسخ. وهو يتطلب أن يبدأ اتجاه التخليق ويمتد بعيداً عن الاتجاه الذي تتقدم به شوكة التنسخ (الشكل 7.15). يدعى هذا الطاق بالطاق المتلكئ lagging strand ولأن يجب أن يعاد بدء هذه العملية بشكل مستمر فيشار إلى هذه العملية على أنها تخليق غير مستمر وغير معالجة بتخليق طاق موجه. يتطلب تخليق الطاق المتلكئ فعل تتابعي لسلسلة من الإنزيمات تبدأ وتطيل وتربط قطع الدنا الحاوية حوالي 1000 نوكليوتيد والتـي تدعى *شدف أوكازاكي Okazaki fragments*.

يمكن أن يقود تخليق جزيء دنا جديد إلى بعض الأخطاء وإذا لم يتم تصليحها يمكن أن تؤدي إلى طفرات في المجين. تحتاج بوليميراز الدنا لكي ترتكز على الحلز في دورة كاملة واحدة من 9-10 نوكليوتيدات. ويقوم هذا الحلز البدئي عن طريق تخليق مشرع الرنا RNA (RNA primer) الذي ينـزع لاحقاً، بدلاً من مشرع DNA الذي سيكون دائم. يسمح نزع المشرع واستبداله بمتوالية دنا مناسبة بازدواج الأسس بدقة عالية وبإنقاص الطفرات الكامنة الضارة. ويتم تخليق المشرع لكل شدفة أوكازاكي جديدة بالاتجاه ′5 إلى ′3 من قبل برايماز primase (رنا بوليمراز معتمدة على الدنا DNA-dependent RNA polymerase)، والذي يتشارك مع الهيليكاز helicase والبروتينات الأخرى الرابطة للدنا ليشكل primosome (الشكل 8.15). بذلك فإن كل مشرع ينشأ على

أو بالقرب من شوكة التنسخ ويمتد بالاتجاه المعاكس. وظائف primosome هي المحافظة عل تخليق الطاق المتلكئ بشكل متزامن مع تخليق الطاق الموجه على شوكة التنسخ.

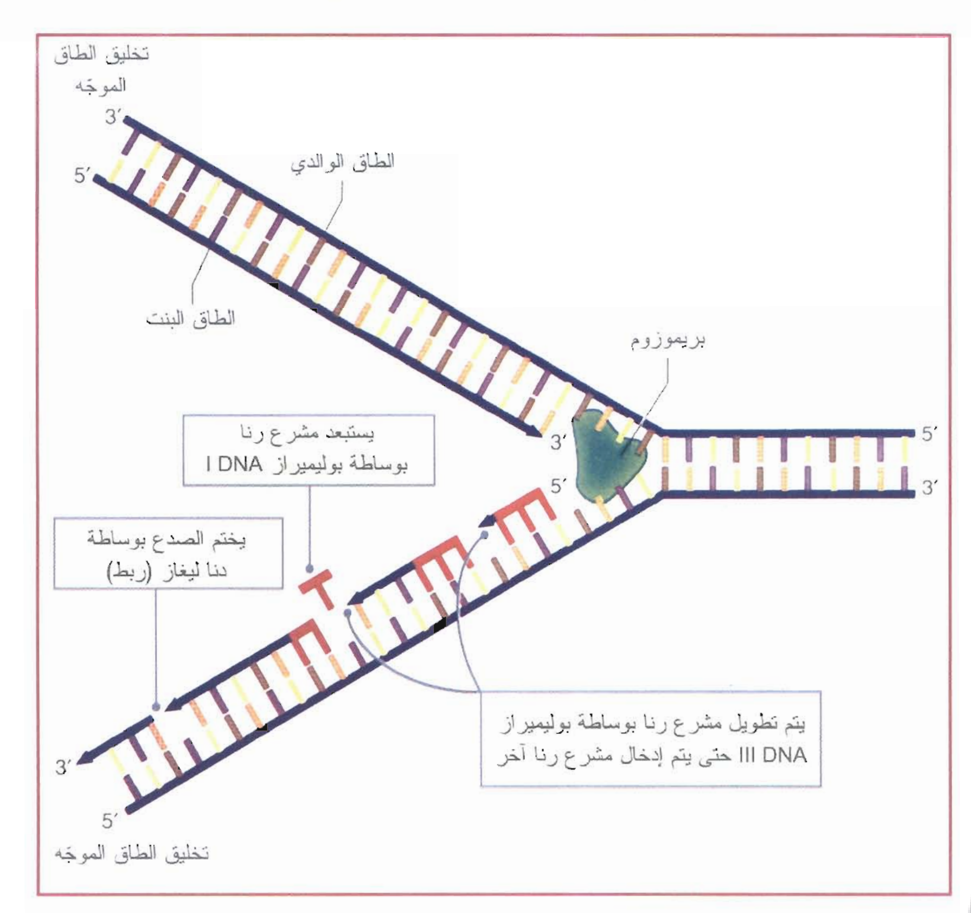
يتم انجاز امتداد شدفة أو كازاكي جديدة عن طريق بوليميزات الدنا III (دنا بوليميراز معتمدة على الدنا -DNA-dependent DNA polymerase) وتستـــمر بلمرة الديوكسي





B

الشكل 7.15: معضلة التنسج (**A**) يجب أن يحدث تخليق الدنا في نفس الاتجاه، لكن طيقان الدنا في اتجاهين متعاكسين. يتطلب تـــخليق الطاق المتلكئ (**B**) جمع القطع القصيرة '5 إلى '3 لشدف أوكازاكي مع بعضها.



الشكل 8.15: تخليق الطاق المتلكئ في خلايا بدائيات النواة. يتم البدء بشدف أوكازاكي الجديدة من قبل المشرع وتمتد عن طريق بوليميرازات الدنا وتختم بواسطة الدنا ليغاز.

نوكليوتيدات حتـــى تصل إلى 3′ هيدروكسيل المشرع على شدفة أوكازاكي السابقة. ينـــزع من المشرع على شدفة أوكازاكي السابقة أساس واحد كل مرة عن طريق الدنا بوليميراز I والتـــي تملك فعالية نوكلياز خارجية exonuclease activity بالاتجاه 5′ إلى 3′. ويتم استبدال كل ريبونوكليوتيد بالديوكسي ريبونوكليوتيد المناسب، ويتم تصليح أي أخطاء تشاركت مع مشرع الرنا. يرتبط الديوكسي ريبونوكليوتيد الأخير عن طريق إنزيم مختلف وهو الدنا ليغاز DNA ligase الذي يستخدم ATP واحدة ليربط شدفة أوكازاكي إلى الطاق المتلكئ المتنامي.

A B

الشكل 9.15: عدم تطابق mismatching ازدواج الأسس أثناء تخليق الدنا **A:** عدم تطابق السيتوزين مع صنو tautomer الإيمينو للأدنين، **B:** صنو أمينو طبيعي للأدنين من أجل المقارنة.

القراءة التنقيحية Proofreading

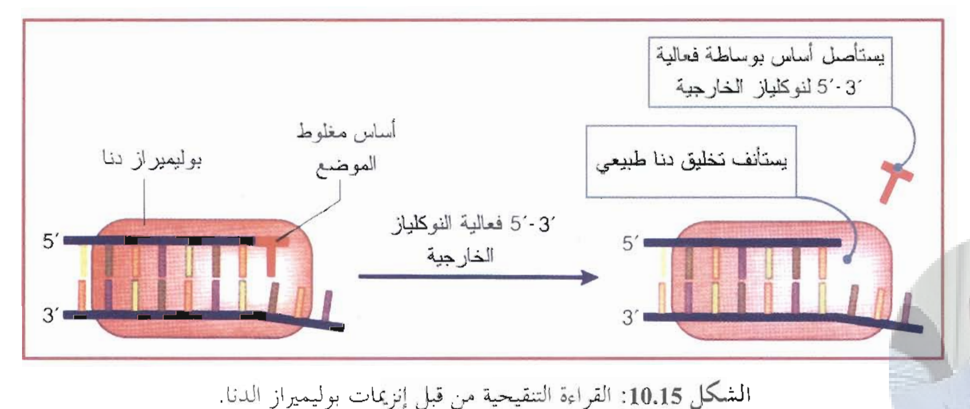
خطأ الازدواج mispairing، الذي يحدث أثناء تخليق الدنا بسبب الأشكال الصنوانية tautomeric forms كيتو- إينول keto-enol وأمينو-إيمينو amino-imino يسبب أحياناً عدم تطابق mismatching أثناء عملية ازدواج الأسس (الشكل 9.15). ويمكن أن يسبب عدم التطابق هذا حدوث طفرة إذا لم يتم كشفه وتصحيحه وفق عملية تسمى القراءة التنقيحية.

يعمل كل من الدنا بوليميراز I,III (DNA polymerase I, III) على تنقيح عدم التطابق في ازدواج الأسس لأن أي ازدواج في الأسس ماعدا أدينوزين- تيمين (AT) وغوانين- سيتوزين (GC) سوف يحدث عدم انتظام irregularity في شكل حلز الدنا. وعندما يتم تخليق الحلز فإنه يمر عبر قناة من إنزيمات الدنا بوليميراز التـــي تتطلب توافقاً دقيقاً precise fit. وينتج عن أي عدم انتظام في شكل حلز الدنا تفعيل فعالية النوكلياز الخارجية exonuclease 3′ إلى 5′ في كل من إنزيمات الدنا بوليميراز (الشكل 10.15). وبعبارة أخرى يدعم البوليميراز اتجاه 3′ إلى 5′ وينـــزع removes النوكليوتيد غير الصحيح ويعيد غرز reinserts النوكليوتيد الصحيح.

التيلوميراز والقسيمات الطرفية

Telomerase and Telomeres

مع اقتراب شوكة التنسخ من نهاية صبغي حقيقي النواة تنشأ مشكلة تتعلق بالبدء في شدفة أوكازاكي الأخيرة. ينفصل الـــ Primosome الحاوي على البريماز primase الضرورية للبدء بشدفة أوكازاكي الأخيرة عن جزيء الدنا عندما تنفصل الطيقان نهائياً ولا تعود شوكة التنسخ موجودة. هذه تمثل حالة يكون فيها الطاق الموجه قد تم تخليقه بشكل كامل إلى نهاية الجزيء لكن يتم تقصير الطاق المتلكئ بمقدار شدفة اوكازاكي واحدة. وعند تعاقب انقسامات الخلية سوف يصبح طول الصبغي أقصر إلى أن يفقد طول المتوالية الحرج مما يقود إلى موت الخلية. وهذا حقيقة ما يحدث أثناء شيخوخة الخلية senescence والموت الخلوي المبرمج (الاستماتة apoptosis).



الشكل 10.15: القراءة التنقيحية من قبل إنزيمات بوليميراز الدنا.

إن الخلايا التــي تخضع إلى عملية تكاثر profileration فعالة تحتوي على إنزيم التيلوميراز telomerase الذي يحل المشكلة المترافقة مع تخليق الطاق المتلكئ في نهاية الصبغي. يحتوي التيلوميراز على متوالية الرنا كمجموعة بديلة prosthetic group حيث تستخدم كمرصاف في تخليق متواليات سداسية الأسس مكررة رديفة تمد نهاية الصبغي إلى ما بعد متوالية الدنا الجينــي. وهذا يسمح ببقاء شوكة التنسخ وprimosome المرافق سليماً لفترة أطول كافية للبدء بتخليق شدف أوكازاكي الانتهائية. تدعى تكرارات الدنا في نهايات الصبغيات بالقسيمات الطرفية. وكلما حافظت الخلايا المتكاثرة على تخليق الجسيمات الطرفية كلما تفادت تآكل erosion متوالية الجينوم الانتهائي.

إنزيم المنتسخة العكسية Reverse Transcriptase

يوجد نمط خاص من بوليميراز الدنا DNA polymerase (المنتسخة العكسية) في الفيروسات القهقرية retroviruses الحاوية على صبغي الرنا. ويتضمن اسمها اعتكاس reversal في اتجاه جريان المعلومات من المسلمة dogma المركزية المعهودة التــي تبين جريان المعلومات الجينية (الوراثية) من الدنا إلى الرنا إلى البروتين. تستخدم المنتسخة العكسية (بوليميراز دنا معتمدة على الرنا RNA-dependent DNA polymerase) مرصاف الرنا لتباشر (لتوجه) عملية تخليق جزيء الدنا. حيث لها تخلق هجين hybrid دنا – رنا باستخدام صبغي الرنا كمرصاف. ومن ثم يُدرِّك RNAase H، إنزيم فيروسي قهقري، طاق الرنا ويستبدل بالدنا ليشكل حلز الدنا. ومن ثم يمكن لجزيء الدنا الجديد أن ينغرز ضمن صبغي المضيف كتعديل دائم في دنا الخلية المخموجة infected، أو يمكن أن يعمل كمرصاف ليباشر (ليوجه) تخليق الرنا المرسال الفيروسي.

تنتج فعالية المنتسخة العكسية في معدل عالي للطفرة بسبب فعالية النوكلياز الخارجية 3′ إلى 5′ الضرورية لتصحيح (لبرهان) القراءة. وهي تملك أعلى معدل خطأ من أي بوليميراز دنا أخرى وتجعل من الممكن التلاؤم الجينــي genetic adaptability للفيروسات القهقرية مثل HIV.

نقاط رئيسية عن تخليق الدنا

- يحدث تخليق الدنا أثناء تنسخ الصبغي وأثناء تصليح الدنا، يحدث تنسخ الجينوم أثناء الطور S من دورة الخلية إذا وجدت معقدات السيكلين – Cdk لتسمح للخلية بالعبور إلى، G_1، نقطة الاختبار، ويحدث التصليح خلال دورة الخلية حالما يتم الكشف عن الضرر.
- تعطى إنزيمات بلمرة الدنا إتاحة للطيقان الفردية للدنا من قبل الهيليكاز، الإنزيم الذي يفتح الحلز ويفكه وهذا يولد شوكة التنسخ أثناء تخليق الدنا في مقرات متعددة على طول الصبغي.
- تحدث بلمرة الدنا وفق الاتجاه 5′ إلى 3′ باستخدام 5′ ديوكسي ريبونوكليوتيد ثلاثي الفسفات والذي يزدوج أسسه مع مرصاف الدنا الأبوي. يتم تخليق الطاق الموجه بشكل متواصل، في حين يتم تخليق الطاق المتلكيء (الموجة في الاتجاه المعاكس) وفق شدف أوكازاكي القصيرة والتــي ترتبط مع بعضها عن طريق ليغاز الدنا.
- يمكن لبوليميراز الدنا أن يُنقح قراءة الطاق الجديد ويصلح أي عدم تطابق يتم كشفه. تفتقد المنتسخة العكسية التي تستخدم الرنا كمرصاف لتخليق الدنا القدرة على تصحيح (برهان) القراءة.
- تتألف القسيمات الطرفية من دنا متكرر يتم تخليقه في نهايات الصبغيات ليسمح بإتمام تخليق الطاق المتلكئ. توجد التيلو ميراز في الخلايا المنقسمة بنشاط وتكون غائبة في الخلايا الشيوخة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

مثبطات نوكلوزيد المنتسخة العكسية

Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

من بين الأدوية التي تثبط تخليق الدنا، أدوية '3-ديوكسي 3′-deoxy التي تعمل على إنهاء سلسلة عديد النوكليوتيد المتنامية. عند فقدها مجموعة 3هيدروكسيل لا تستطيع أن تشكيل رابط فسفوري ثنائي الأستر '5 إلى '3 وبالتالي تصبح ناهيات (موقفات) terminators للسلسلة. كل منها يتطلب تفعيل داخل خلوي intracellular activation لشكل الطليعة ثلاثي الفسفات. وهي تستخدم بشكل أساسي لمعالجة خمج infection HIV والتأثير الجانبي الهام لها هو الحماض اللاكتيكي lactic acidosis وضخامة الكبد hepatomegaly الناتجة عن تثبيطها لتخليق الدنا المتقدري. وهي أيضاً تثبط تخليق الدنا النووي في الخلايا المتكاثرة.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

التأشب المناقل Transpositonal Recombination

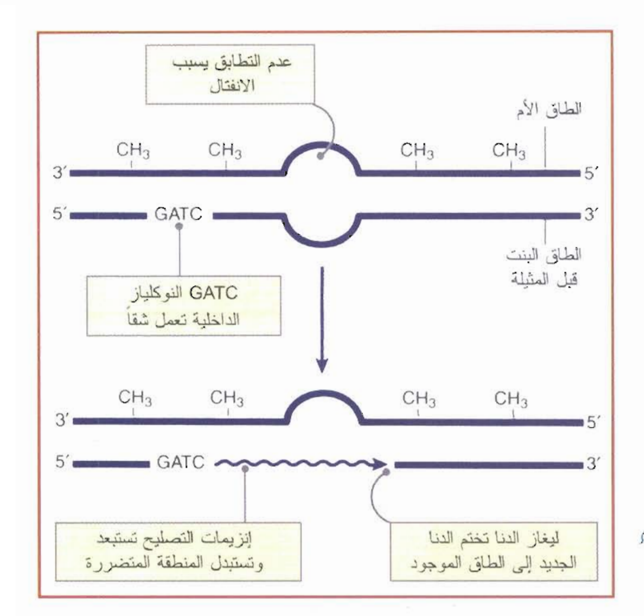
إن الينقولات هي عبارة عن متواليات دنا فاقدة منشأ التنسخ لكنها تحتوي على إنزيم المنتسخة العكسية (RT) والإنزيمات التي تحرض غرز الطيقان المزدوجة للدنا ضمن المجين أثناء التأشب. وهذا هو نمط التأشب نفسه الذي يحدث بشكل طبيعي في الخلايا المنقسمة والذي يقود إلى التعابر crossing-over في الخلايا الإنتاشية germinal cells. يمكن أن يولد الجين المنغرز نسخة رنا كاملة لنفسه والتي تتحول إلى نسخة دنا عن طريق RT. القدرة على إعادة الجين غرز نفسه في مواضع جديدة ضمن المجين قادت إلى مصطلح الجينات القافزة jumping genes. إذا تم توضع الينقول في جزء حرج من الدنا فيمكن له أن يحصر التعبير عن ويعطل الجين المصاب affected.

طفرة الدنا والتصليح
DNA MUTATION AND REPAIR

يصبح التبدل في متوالية أسس الدنا الذي يفلت من الكشف والتصحيح بواسطة تصليح القراءة proofreading منحبساً في مجين الخلية كطفرة دائمة في انقسام الخلية التالي. ويتم تصحيح الأخطاء التـــي تفلت من التصحيح بعملية التنقيح أو التـــي تظهر بعد إتمام عملية التنسخ عن طريق إنزيمات التصحيح. وبعض الفئات الرئيسية للتصليح هي تصليح عدم التطابق mismatch repair وتصليح استئصال أساس base excision repair وتصليح استئصال النوكليوتيد nucleotide excision والتصليح المباشر.

تصليح عدم التوافق Mismatach Repair

تكشف إنزيمات تصليح عدم التطابق الانفتالات distortions الناتجة عن انغراز الأسس غير المتوافقة أثناء تخليق الدنا. على الرغم من أن الإنزيم يمكنه إيجاد مقر الطفرة من خلال كشف الانفتال الناتج عن الأسس غير المتوافقة، فإنه يجب أن تتوافر معلومات إضافية لتحديد أي طاق غير صحيح. وتوجد هذه المعلومات على شكل أدنين ممثيل في متوالية GATC (غوانين، أدنين تيمين، ستيوزين) ويحدث مباشرة بعد تخليق الدنا (الشكل 11.15) يجب أن تكشف إنزيمات التصليح الأسس غير المتوافقة وتصلح الطاق غير المتيل unmethylated strand قبل أن تبدأ عملية مثيلة الطاق الجديد. يبدأ التصليح من قبل النوكلياز الداخلية GATC ATC endonuclease والتـــي تجعل طاق أحادي يقطع طاق حامل الأساس غير الصحيح عند متوالية GATC الأقرب. (ملاحظة: المتواليات النوعية عادة تمثل بالاتجاه 5′ إلى 3′. وأكثر نوعية يمكن أن تشتمل على موضع روابط ثنائية الأسترفسفاتية مثال GpApTpC). وتقوم النوكلياز الداخلية بهضم الطاق المتضرر بعد مقر الضرر. ومن ثم تملأ الثغرة بالإنزيمات الخلوية الطبيعية ويتم ربط المتوالية الجديدة مع الطاق الموجود عن طريق ليغاز الدنا DNA ligase.



الشكل 11.15: تصليح عدم التوافق. توجه المتوالية GATC النوكلياز الداخلية GATC لقطع الطاق البنت "الجديد" المتضرر وبذلك يمكن أن يصلح.

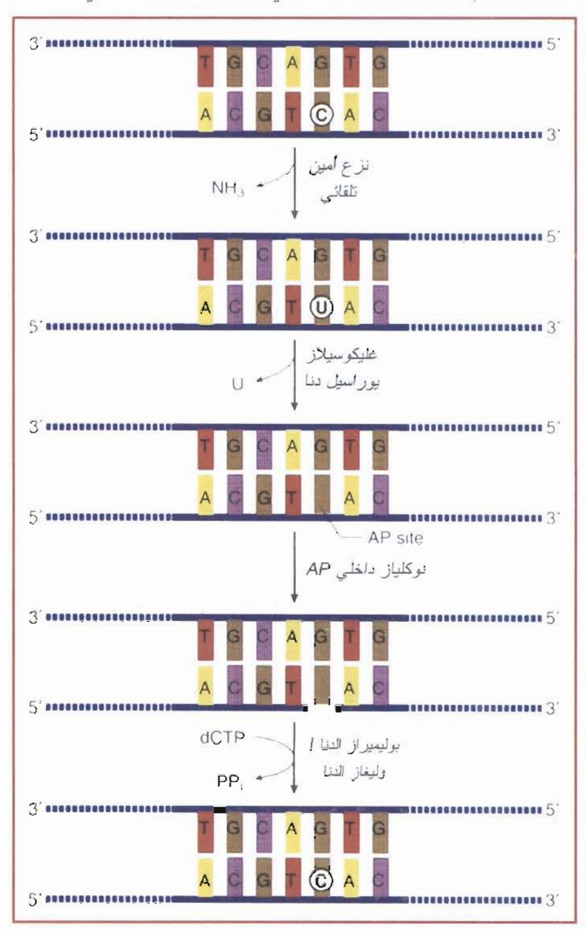
PATHOLOGY الباثولوجيا

سرطان القولون الوراثي غير السلائلي
Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (NHPCC)
وهو عبارة عن اضطراب وراثي شائع نسبياً ينتج عن عيوب في إنزيمات تصليح عدم التطابق. وهو عبارة عن استعداد موروث سائد dominantly inherited susceptibility بنسبة انتشار 1/400. يملك المرضى أليل طبيعي واحد لبروتين التصليح (hMSH2) وأليل آخر معيب.

التصليح باستئصال الأساس
Base Excision Repair

يتم نزع الأمين تلقائياً من الستيوزين بمعدل ثابت لإنتاج اليوراسيل. وإذا لم يصلح، فإن ازدواج الأساس التالي (المستقبلي) على المقر المصاب سوف ينتج في تبدل من GC إلى AT عندما يزدوج أساس اليوراسيل مع الأدنين بدلاً من الغوانين الأصلي. وعلى أي حال يتم التعرف على ظهور التيمين غير المثيل في الدنا (مثل اليوراسيل) على أنه غريب من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-دنا uracil-DNA glycosidase ويتم استئصال اليوراسيل من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-دنا (الشكل 12.15) ليولد مقر AP (AP=apurinic/ apyrimidinic) الذي يتألف عموده الفقري من الديوكسي ريبوزفسفات deoxyribose phosphate فقط. ومن ثم تقوم الريبونوكلياز الداخلية AP بصدع nicks العمود الفقري الديوكسي ريبوزفسفات ومن ثم تنـــزع الديوكسي ريبوزفسفات عن طريق الديوكسي ريبوزفسفات ليباز deoxy-

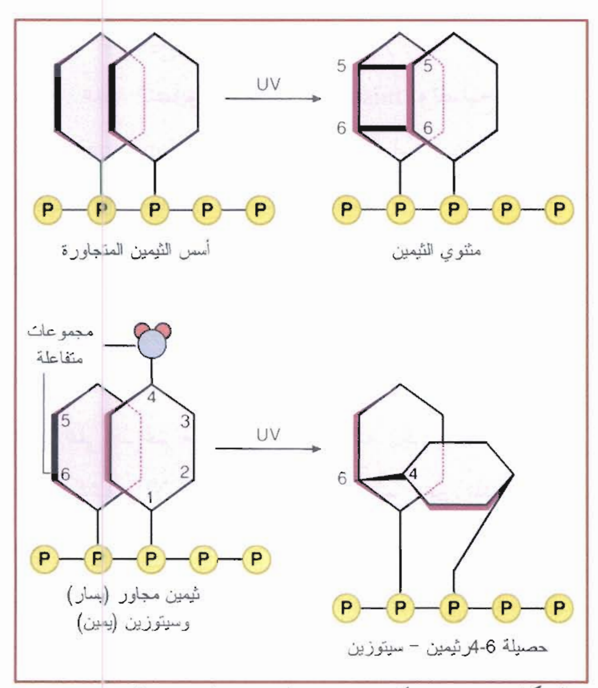
ribose-phosphate lyase ومن ثم تقوم الدنا بوليميراز I بتعويض الستيوزين المفقود. وتنهي ليغاز الدنا DNA ligase العملية بختم sealing الرابط ثنائي الأستر الفسفاتـي.



الشكل 12.15: تصليح استئصال الأساس. يتم التعرف على اليوراسيل على أنه أساس غير صحيح في الدنا من قبل غليكوزيداز الدنا-يوراسيل ويستبعد وبذلك يمكن تصليح الخطأ.

تصليح استئصال النوكليوتيد
Nucleotide Excision Repair (NER)

يستطيع الدنا أن يتحمل ضرر أكبر من فقد أو تعديل أساس وحيد. وعلى سبيل المثال ينتج عن تعرض الدنا للضوء فوق البنفسجي مثنويات التيمين thymine dimers أو منتجات ضوئية photoproducts "6-4" تيمن - سيتوزين (الشكل 13.15) وبشكل مشابه لعدم التوافق في ازدواج الأسس يمكن لتشكل المثنوي أن يولد انفتالات distortions في حلز الدنا تؤدي إلى طفرات. ويتم تصليح هذه الآفات lesions بعملية تسمى تصليح استئصال النوكليوتيد (الشكل 14.15) يتم بداية كشف الانفتال في الحلز عن طريق نوكلياز متخصصة تسمى *نوكلياز الاستئصال الخارجية excision excinuclease* يقوم هذا الإنزيم بصدع nicks الطاق المتضرر على جانبـي الآفة ويزيل المنطقة المتضررة. ومن ثم يملأ بوليميراز الدنا DNA polymerasei I الثغرة gap مستخدماً الطاق غير المتضرر كمرصاف. وكما في السابق يتم إتمام التصليح عن طريق ليغاز الدنا DNA ligase والذي يربط طاق الدنا المخلق الجديد مع طاق الدنا الأصلي



الشكل 13.15: تشكل مثنويات التيمين والمنتجات الضوئية "6-4" ثيمين سيتوزين.

الباثولوجيا PATHOLOGY

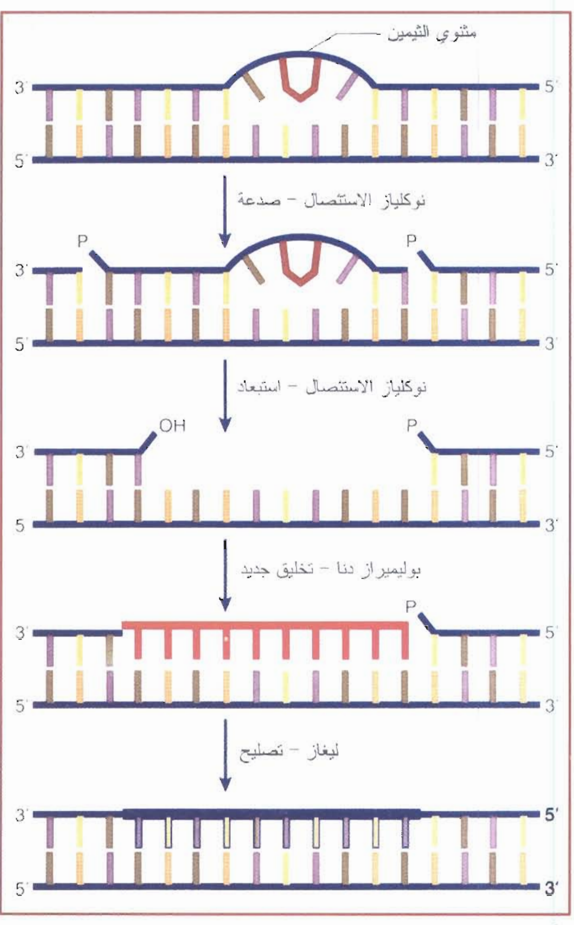
جفاف الجلد المصطبغ Xeroderma Pigmentosum

يحدث هذا المرض الجلدي المتنحي recessive skin disease النادر نتيجة عيب في انزيمات الاستئصال المسؤولة عن استئصال النوكليوتيد (NER) التصليحي (واحد من سبع تحت أنماط بدرجات مختلفة من الوخامة severity). يسبب التشعيع بـ UV irradiation نزع بلمرة البيريميدين والتي تصلح عادة من قبل الإنزيمات في سبيل NER. يكون مرضى جفاف الجلد المصطبغ حساسين بشدة لضوء الشمس. ويتطور لديهم الكثير من النمش freckles وآفات تقرحية ulcerative lesions في المساحات المعرضة من الجسم ولديهم فرصة أكبر بـ 2000 مرة لتطوير سرطان الجلد skin cancer.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

استعدال الدواء المضاد للسرطان Anticancer Drug Neutralization

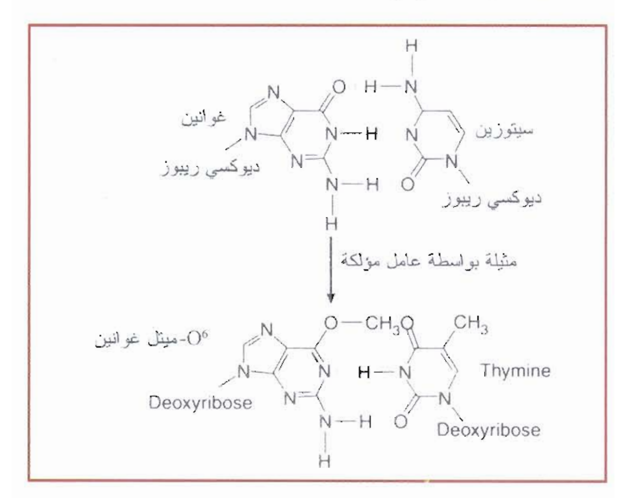
التيموزولوميد temozolomide عبارة عن عامل مؤلكل فموي oral alkylating agent ذو فعالية مضادة للورم antitumor. وعلى كل فإن فعالية محدودة بـ MGMT تقتل التيموزولوميد خلايا الورم الأرومي الطبقي glioblastoma cells من خلايا إحداث طفرات نقطية point mutations ولكن يجب أن يتم تطبيقه لفترة 7 أسابيع حتى يستنفد depleted إنزيم MGMT. ولأن MGMT إنزيم انتحاري suicidal، لذا يجب أن يعاد تخليقه للفعالية المستمرة.



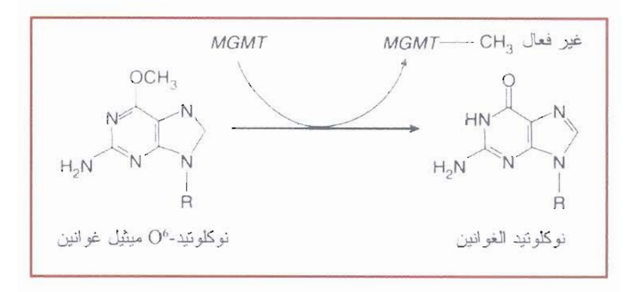
الشكل 14.15: تصليح استئصال النوكليوتيد. يتم التعرف على المثنوي من قبل نوكلياز الاستئصال الخارجية وينـــزع وبذا يمكن تصليح الناحية.

التصليح المباشر Direct Repair

يمكن لثمالات الغوانين في الدنا أن تصبح ممثلة إذا تعرضت للعوامل المؤلكلة سواء كانت مأخوذة من القوت أو مطبقة كأدوية مضادة للورم antineoplastic drugs (الشكل 15.15) تسبب مجموعة المتيل على حلقة الغوانين ازدواجه الخاطئ mispair مع التيمين بدلاً من ازدواجه مع السيتوزين مما يسبب طفرة نقطية. يعمل إنزيم تصليح الدنا ناقلة ميثيل O^6 متيل غوانين-دنا MGMT (O^6-mthylguanine- DNA methyltransferase). على تصليح الغوانين المتبدل من خلال نزع زمرة المتيل مباشرة (الشكل 16.15) وبذا يتفادى الحاجة لاستئصال وإعادة التخليق. يتصرف MGMT كإنزيم انتحاري ويصبح معطلاً بشكل دائم فور تفاعله مع مجموعات المتيل. ولكي يستأنف فعاليته يجب أن ينتج إنزيم جديد ليستبدل الجزيئات الإنزيمية المعطلة.



الشكل 15.15: مثيلة الغوانين بالعوامل المؤكلة. سوف يزدوج الغوانين الممثيل مع التيمين ليحدث طفرة نقطية.



الشكل 16.15: التصليح المباشر للغوانين من خلال ناقلة ميثيل O^6-مثيل غوانين- دنا (MGMT).

تصليح الطاق المزدوج Double-Strand Repair

يمكن أن يسبب التعرض للأكسدة بالجذور الحرة free radical oxidation أو التشعيع التأينـــي ionizing irradiation كسر طاقي جزيء الدنا ويجب إعادة ضم rejoined النهايتين لتجنب موت الخلية. يكون كسر الطاق المزدوج مميت للخلية حيث أن بعض العوامل العلاجية الكيميائية chemotherapeutic agents صممت لتحدث هذا النمط من الضرر في الدنا. يتم تصليح كسور الطاق المزوج من قبل بروتينات التصليح التـــي تجمع النهايتين مع بعضها ومن ثم تستخدم فعالية الهيليكاز helicase لفك النهايتين لتحدث نهايات أحادية الطاق قصيرة. وتسمح هذه النهايات الحرة بازدواج الأسس مع أي ثغرة يتم ملؤها عن طريق البلمرة الطبيعية normal polymerization وفعالية الليغاز ligase activity .

علم المناعة IMMUNOLOGY

مراتبة جين الغلوبولين المناعي Immunoglobin Gene Rearrangement

يستبطن تصليح الطاق المزدوج العملية الطبيعية المكتنفة في توليد التنوع diversity في جهاز المناعة immune system التلاؤمي adaptive أو المكتسب acquired. ينتج التغير في وحدات التعرف على المستضد antigen (مثل الغلوبولنيات المناعية للخلية "B" B-cell immunoglobulins ومستقبلات الخلية "T" T-cell receptors) عن تأشب recombination الميادين domains ضمن جينات مستقبل المستضد. يعاد تجميع القطع الجينية gene segments من الجينات الأكبر المرمزة للنواحي الثابتة والمتغيرة من قبل إنزيمات تصليح الطاق المزدوج لتولد جينات جديدة تتعرف على مستضدات فريدة. وهذا يؤكد تنوع التكرارات في نوعيات ربط المستضد antigen-binding specifities.

نقاط رئيسية عن طفرة الدنا وتصليح الدنا

- يمكن للدنا أن يتضرر بواسطة المطفرات البيئية environmental mutagens مثل ضوء UV والأدوية المضادة للسرطان والعوامل المؤكسدة oxidizing agents وهناك العديد من الأجهزة تعمل على تصليح هذا الضرر تشمل تصليح عدم التطابق وتصليح استئصال أساس، وتصليح مباشر وتصليح الطاق المزدوج.

16 انتساخ الرنا وتنظيم التعبير الجيني
RNA Transcription and Control of Gene Expression

المحتويات

تصنيف الرنا
RNA CLASSIFICATION

يتم التعبير الأولي عن المعلومات المتضمنة في الدنا DNA في هيئة الرنا وذلك بعملية مضبوطة بشدة، وهذا ما ينص عليه مبدأ بيولوجي أساسي يدعى العقيدة المركزية central dogma وهي تنص على أن جميع جزيئات الرنا تنتجها الدنا عدا حالة الفيروسات القهقرية retroviruses. يتم إنتاج ثلاثة أصناف من الرنا: يحتوي إحداها على المعلومات اللازمة لتخليق عديدات البوليببتيد في حين يقوم الصنفان الآخران بوظائف بنيوية وتحفيزية لتخليق ذلك البوليببتيد.

الرنا المرسال Messenger RNA

الرنا مرسال mRNA الذي يُعدّ الطبعة اللازمة لتخليق البروتين blueprint. هو الأكثر توافراً من بين مجموع أنواع الرنا في الخلية، كما أنه الأكثر تنوعاً بينها، وهذا هو المتوقع من جزيئة تستخدم بشكل عابر لتخليق مجموعة واسعة من البوليببتيد، يتميز مرسال الرنا في حقيقيات النوى بوجود *القلنسوة cap* وهي 7-ميتيل غوانوزين ترتبط بالنهاية ′5 من المرسال برباط ′5، ′5 وكذلك بوجود امتداد متنوع الطول من نيكليوزيد الادينين وذلك في النهاية ′3 وهو ما يسمى *الذيل عديد A (poly A tail)*. تحدث هذه التعديلات بشكل تالٍ لاكتمال تصنيع mRNA من مرصاف الدنا، سوف يتم مناقشة إضافة كلا هذين المعلمين والوظائف المنوطة بهما والمتعلقة بتنظيم تخليق عديدات البوليببتيد تحت عنوان (انتساخ الرنا المرسال في حقيقيات النوى).

الرنا الريباسي Ribosomal RNA

يتآزر الرنا الريباسي rRNA مع البروتينات الريبايسية لتشكيل الريبوزم، وهي بمنـــزلة مشاغل workbenches خلوية يتم فيهما تشكيل البوليبتيدات، يتم إنتاج الأنواع المختلفة المتغايرة الحجم من جزيئات الرنا عن طريق معالجة منتسخ أولي وحيد. يحتوي بدائي النواة على ثلاث حجوم مختلفة من الرنا: S23، S16، S5 في حين أن حقيقي النوى يحتوي على 4 أربعة حجوم مختلفة منها: S28، S18، S5.8، وS5 (حيث S= وحدة سفيدبرغ Svedberg وهي مقياس للوزن الجزئي

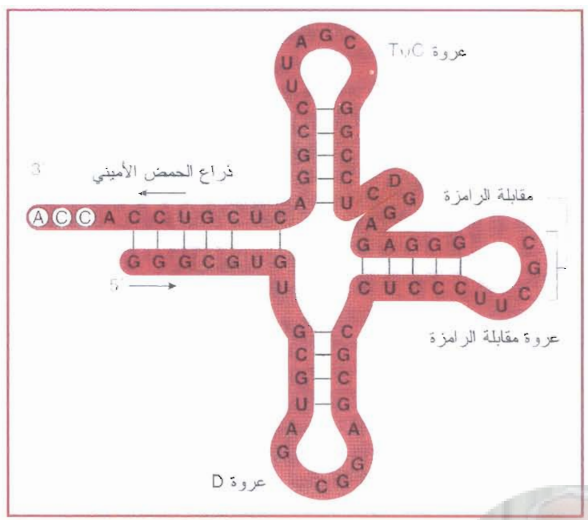
باستخدام فوق التثفيل)، تشكل الرنا الريباسي حوالي 80% من الرنا الكلي.

الرنا الناقل Transfer RNA

الرنا الناقل tRNA هو أصغر أنماط الرنا المختلفة (حوالي S4). وهو يقوم بوظيفة ملئم adaptor للأحماض الأمينية في عملية تخليق البروتين لذا فهناك tRNA واحدة على الأقل خاصة لكل واحد من الأحماض الأمينية العشرين المشكلة للبروتين، يتميز الرنا الناقل ببنية ثالثية خاصة تتضمن العديد من العرا loops والجذوع stems (الشكل 1.16). إضافة إلى الأدينين والغوانين والسيتوزين واليوراسيل، يحتوي الرنا الناقل أيضاً على عدد من الأسس الفريدة مثل اليوراسيل الكاذب والدي هيدرويوراسيل، سيتم مناقشة كل من وظيفة وبنية الـ tRNA بشكل أكثر توسعاً في الفصل 17.

نقاط رئيسية عن تصنيف الرنا

- مرسال الرنا هو الطبعة الخاصة لتخليق البوليبيتيدات: يقوم الرنا الناقل بنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسوم: يوفر الرنا الريباسي البنية اللازمة للمشغل حيث يتم تشكيل البوليبتيدات.
- تنتسخ الرنا من الدنا لدى ارتباط بوليميراز الرنا بموضع المعزاز (Promoter) وتقوم من ثم بقراءة المرصاف لتنتج المرسال: ينتهي الانتساخ في تسلسل إنهاء محدد.



الشكل 1.16: بنية الرنا الناقل للألانين في الخميرة – تم فتح البنية لإظهار الروابط الهيدروجينية المكثفة والتـي تثبت البنية الثالثية المطلوبة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الاتسمام الفطري Mushroom Poisoning

الأمانتين هو سم يتواجد في الفطر المسمى *Amanita phalloides* وهو يسبب الإنسمام الفطري الأكثر شيوعاً بالعالم وهو مثبط شديد لبوليميزا الرنا II (تخليق mRNA) ومثبط متوسط لبوليمرار الرنا III (5S rRAN; tRNA) في حين انه لا يملك اي تأثير على بوليميراز الرنا I (rRNA).

انتساخ الرنا RNA TRANSCRIPTION

بوليمراز الرنا RNA Polymerase

تنتسخ الرنا من مرصاف الدنا بوساطة بوليمراز الرنا، تحتوي خلايا بدائيي النوى على جزئية واحدة من بوليميراز الرنا متعددة القسيمات والتـي تقوم بانتساخ أصناف الرنا الثلاث الأساسية، في حين أن خلايا حقيقي النواة تتضمن بوليمرازاً خاصاً لانتساخ كل صنف من أصناف الرنا.

- بوليمراز الرنا تصنع I rRNA
- بوليمراز الرنا تصنع II mRNA
- بوليمراز الرنا تصنع III tRNA – 5S RNA وجزئيات الرنا الصغرية الأخرى.

انتساخ الرنا المرسال في بدائيي النواة Prokaryotic Transcription of mRNA

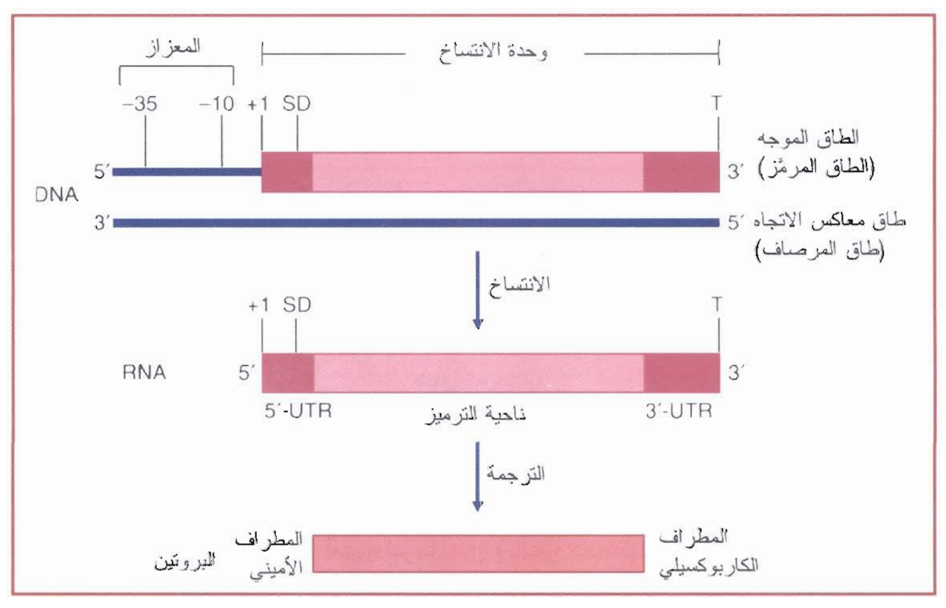
تدعى عملية تخليق الرنا اعتماداً على مرصاف الدنا بالانتساخ، إلا أنه لا يتم انتساخ كامل الدنا في الجين. تحتوي جينات بدائيي النواة على تسلسلات تنظيمية تدعى *المعزاز promoter* وذلك إضافة إلى الجزء الممتد على طول الدنا والذي يقوم بوظيفة مرصاف لجزيئة الرنا والتـي تدعى *وحدات الانتساخ*. عادة ما يشار عادة إلى تسلسلات الدنا ضمن المعزاز أو في وحدات الانتساخ باسم *عناصر elements* أو *علب boxes* أو *مقر sites* أو *نواحٍ regions*.

تتضمن وحدة الانتساخ في حين بدائيات النوى معزازاً في النهاية ′5 صعداً Upstream الطاق المرمز strand وإشارة نهاية الانتساخ في النهاية ′3 (الشكل 2.16). يدعى الطاق المرمز بالطاق الموجه strand *sense* في حين يدعى الطاق المعاكس *بالمرصاف* أو *طاق معاكس الاتجاه antisense* strand. هناك مناطق غير خاضعة للترجمة (UTRs) في نهايتـي الجزء المرمز

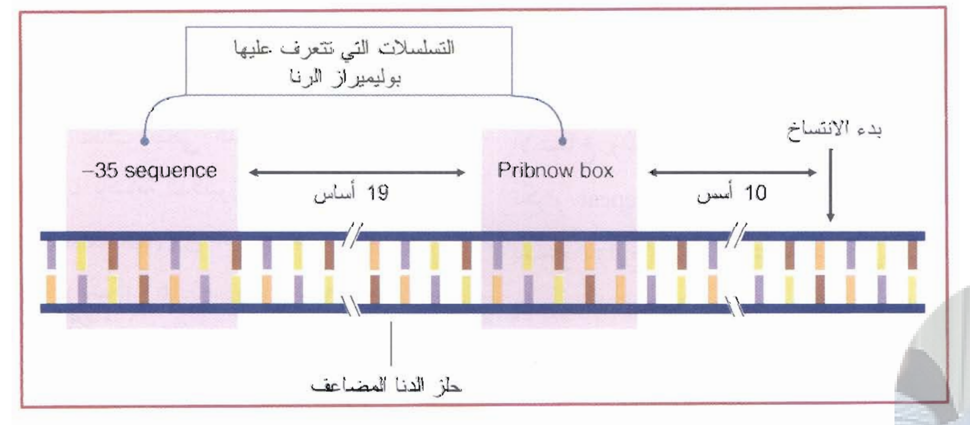
(الرمز الجينـي للبوليببتيدات) وهي تمثل تلك التسلسلات في الرنا والتـي تقوم بوظائف خاصة أثناء تخليق البوليببتيد (الترجمة). إضافة إلى المعزاز وإشارات نهاية الانتساخ تحوي النهاية 5′ UTR في بدائيي النواة على تسلسل Shine – Dalgarno والذي هو ضروري من أجل ارتباط mRNA بالريبوسوم.

تتألف بوليمراز بدائيي النوى من 4 قسيمات تعرف بلب الانزيم *core enzymes* وهي تتضمن فعالية انزيمية (بوليمراز من 5′ إلى 3′. وهي تحتوي على بروتينين مرافقين ويساعدانها على الارتباط في الموضع المحدد تماماً وانتساخ كامل الدنا إلى الرنا ومن ثم إنهاء العملية قبل أن ينتسخ أي تسلسل غير مرغوب فيه ضمن الرنا الجديد. إن العامل (σ سيغما) هو بروتين قابل للانفصال ويكون ضرورياً لبدء الانتساخ وهو يشكل مع لب الإنزيم الكامل عميم الانزيم holoenzymes. يكون العامل رو (rho ρ) مطلوباً في بعض الحالات من أجل إنهاء السلسلة عندما لا يستطيع لب إنزيم البوليراز أن يتعرف على تسلسل الإنهاء.

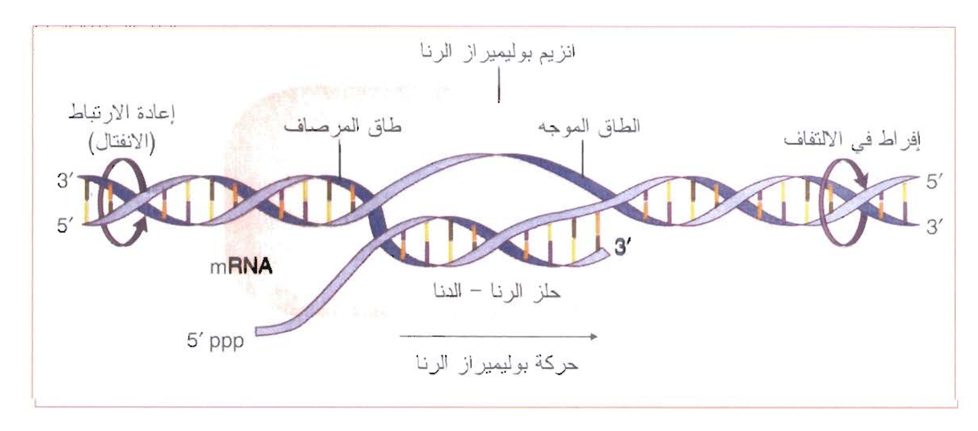
الخطوة الأولى في بدء الانتساخ هي ارتباط بوليمراز الرنا العميم إلى منطقة المعزاز. يحتوي المعزاز على مقرين يرتبطان ببوليمراز الرنا ويثبتان في وضعهما تماماً المقر-10 (Pribnow box) والمقر-35 (الشكل 3.16). يتميز Pribnow box بغناه بأزواج AT والتـي تتميز بسهولة الانفصال عن بعضها مما يتيح لبوليمراز الرنا فتح حلزون الدنا والبدء بانتساخه. يمكن تثبيط عملية بدء الانتساخ بواسطة الريفامايسين rifamycin التـي تعمل على تثبيط بوليميراز الرنا.



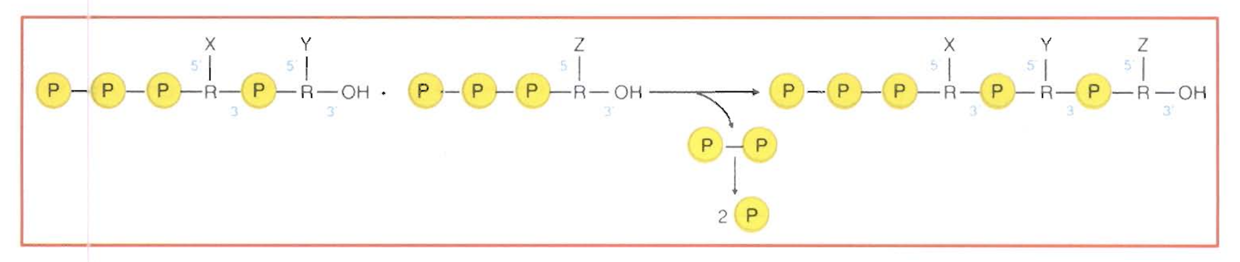
الشكل 2.16: مكوّنات الجين عند بدائي النواة، UTR: الناحية غير المترجمة؛ SD: اختصار Shine-Dalgrno؛ T: إشارة لنهاية الانتساخ.



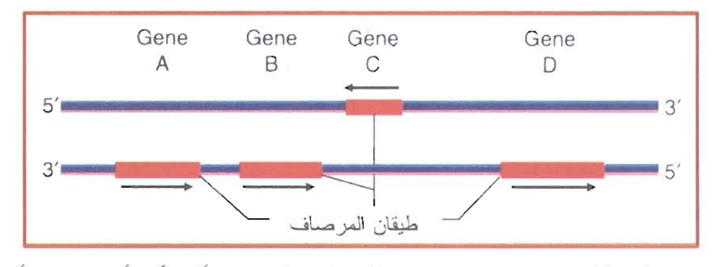
الشكل 3.16: يتمتع موضع المعزاز في بدائيي النوى بتتاليات يمكن التعرف عليها من قبل بوليمراز الرنا.



الشكل 4.16: يتم تشكيل فقاعة الانتساخ عندما تقوم بوليمراز الرنا بتفريق طاقي الحلز بهدف قراءة المرصاف. يعاد تشكيل الحلز وفق تزاوج الأسس لدى انتقال بوليمراز الرنا على طول الجين.



الشكل 5.16: بلمرة الأساس 'Z' ثلاثي الفوسفات في ثلاثي هيدروكسيل الرنا المتنامي لتنتج الترتيب "XYZ".



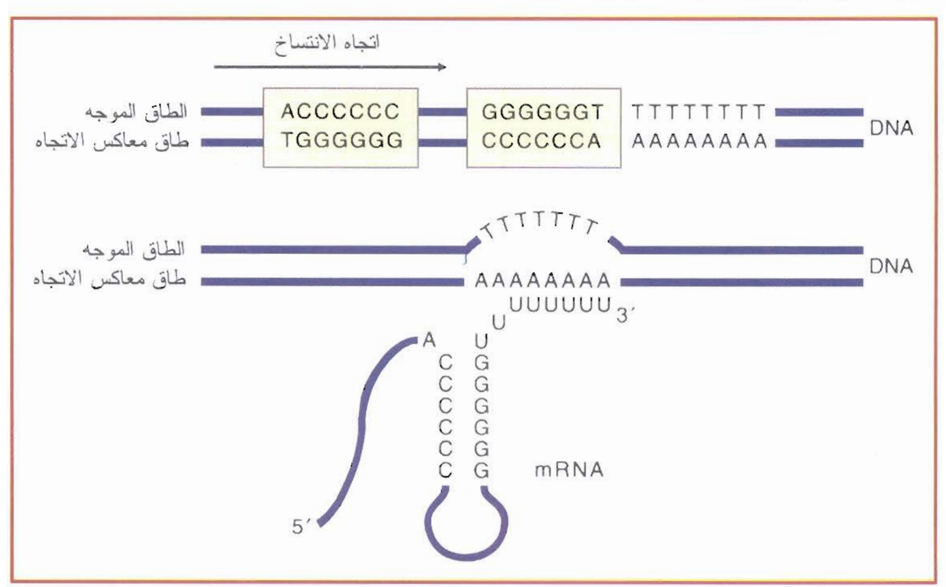
الشكل 6.16: يعتمد اتجاه تخليق mRNA على موضع طاق المرصاف حيث أنها يمكن أن تقع على أي من الطاقين.

أثناء الإطالة elongation تقوم بوليميراز الرنا بفك وإعادة التفاف حلزون الدنا. لدى فكها الدنا بما يعادل لفتين تقريباً (17 أساس)، تقوم بوليمراز الرنا بإحداث فقاعة الانتساخ transcription bubble (الشكل 4.16). ويتم خلق إجهاد ناتج عن فرط الالتفاف في مقدمة الحلزون في الوقت الذي تقوم بوليمراز الرنا بفك طاقيه لقراءة المرصاف، إلا أنه يتم إنهاء الإجهاد لدى إعادة التفاف طاقي الدنا في النهاية الأخرى للفقاعة. يتم إطالة الرنا بإضافة النكليوزيد ثلاثي الفسفات ′5 (nucleoside triphosphate 5′) إلى النهاية الهيدروكسيلية ′3 لسلسلة الرنا المتنامية (الشكل 5.16). وبما يشابه بلمرة الدنا فإن انتساخ الدنا يتم أيضاً وبشكل دائم من ′5 إلى ′3. خلافاً لبوليمراز الدنا فإن بوليمراز الرنا لا تقوم بتنقيح proofreading الرنا. يمكن لأي من طاقي الدنا أن يقوم بوظيفة المرصاف إلا أن اتجاه التخليق يكون ′5 إلى ′3 دائماً وبالتالي فإن طاق مرصاف الدنا سيقرأ بالاتجاه ′5 إلى ′3 دائماً (الشكل 6.16). يرتبط المضاد الحيوي اكتينومايسين بشكل قوي بالبنية الحلزونية للدنا معيقاً بوليمراز الرنا.

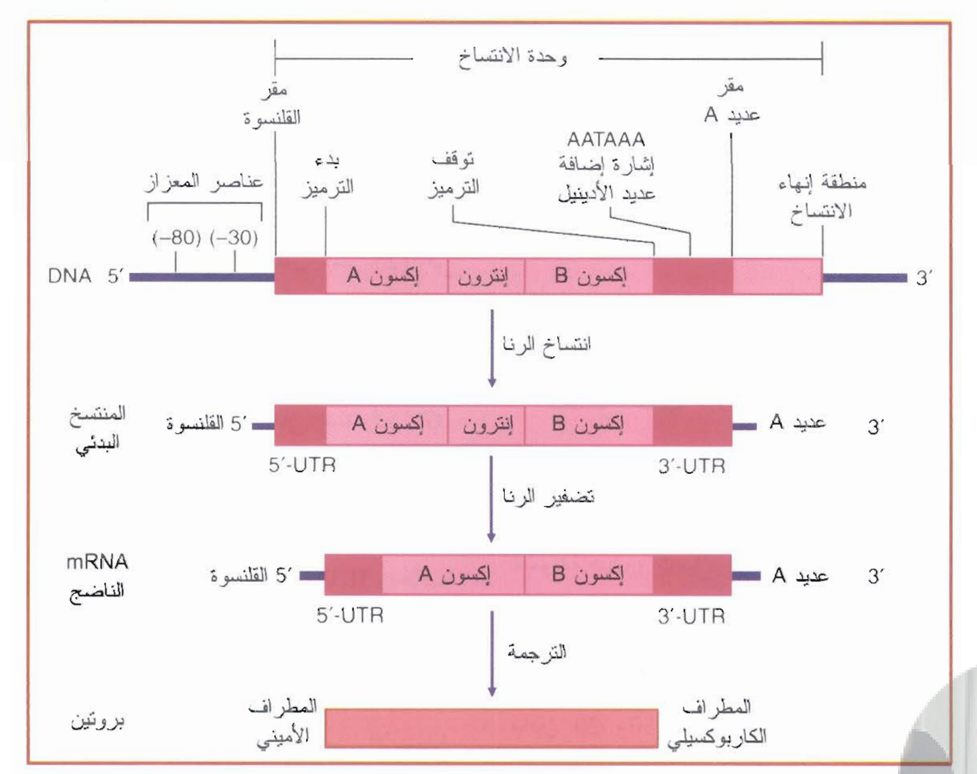
إن إشارة نهاية الانتساخ في بدائيي النوى هو بنية تدعى ملقط الشعر hairpin وتتواجد في نهاية كل وحدة من وحدات الانتساخ (الشكل 7.16) تنشأ بنية ملقط الشعر عن وجود تكرار repeat نيكليوزيدي، مقلوب inverted ومتمم والذي يسمح بتزاوج الأسس المتنامة لتشكيل بنية حلزون مضاعف. إن هذا النمط من التسلسل المكرر يحتوي على سياق متناظر palindrome (وهو جزء من الدنا حيث التسلسل ′5 إلى ′3 هو نفسه بِكلا الاتجاهين مع وجود تداخل بين التسلسلين مما

يسمح لعديد النيكلوتيد بالالتفاف على نفسه) هناك صنفين من إشارات إنهاء السلسلة:

- الصنف غير المعتمد على العامل رو (ρ- independent) وهو الذي يمتلك تكرارات الأساس T فيما يلي بنية ملقط الشعر على الطاق المرمز (انظر الشكل 7.16) وهذا ينتسخ إلى سلسلة من التكرار U في الرنا الوليد (الجديد) وان الروابط الهيدروجينية الأضعف ما بين AU تحبذ الانفصال عن الرنا.
- إشارات نهاية الانتساخ المعتمدة على العامل ρ وهي لا تملك سلسلة T بعد بنية ملقط الشعر، لذا تتطلب الرنا في هذه الحالة العامل البروتينـــي رو من أجل انفصال الرنا المنتسخ عن الدنا.



الشكل 7.16: تشكيل بنية ملقط الشعر hairpin في إشارة إنهاء الانتساخ، تؤدي عودة التحلقن إلى حدوث تزاوج الأسس المتعاكسة.



الشكل 8.16: يحتوي الجين في حقيقي النوى على إشارات خاصة بالمعالجة ما بعد الانتساخ، UTR (untranslated region): نواحي غير مترجمة.

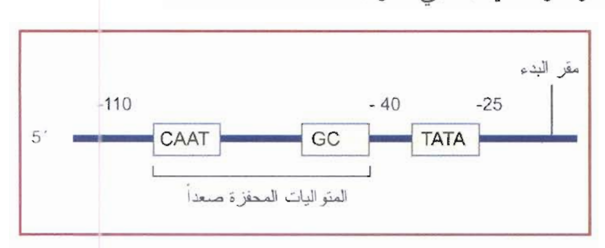
انتساخ مرسال الرنا في حقيقي النوى
Eukaryotic Transcription of mRNA

إن جينات حقيقي النوى تشبه لحد ما جينات بدائيي النوى (الشكل 8.16)، تحتوي وحدة الانتساخ على معزاز promoter في النهاية ′5 صعداً upstream الطاق المرمز وإشارة إنهاء الانتساخ في النهاية ′3. إن المنطقة المرمزة هي أيضاً محاطة من الطرفين بـــ UTR. إلا أن التعقيد الأكبر في أجهزة حقيقي النوى ينجم عنه وجود عدد من الاختلافات، فعلى سبيل المثال إن تسلسل Shine-Dalgarno غير موجود، ويحتل دورها في ربط mRNA إلى الريبوزوم وجود بروتينات بادئة الترجمة في حقيقي النوى. على خلاف التسلسل المستمر في منطقة الترميز في بدائيي النوى فإن مقابلها في حقيقي النوى يكون مقسماً إلى أجزاء:

- الإكسونات Exons (المتواليات المعبرة *expressed* sequences) تقابل الأجزاء الوظيفية من عديد الببتيد والتـــي تدعى ميدان (domain) (انظر الفصل 3).
- الإنترونات Introns (المتواليات الاعتراضية *intervening* sequences) لا ترمز بنية بوليببتيدية ويمكن في الحقيقة أن يكون قدها أكبر بكثير من الاكسونات.

ان المعزاز في حقيقي النوى هو أيضاً أكثر تعقيداً من مقابله في بدائيي النوى وهو يشتمل على *صندوق TATA* يتواجد على بعد 25 أساس صعداً (غالباً ما يشار إلى المواضع الواقعة صعداً بإشارة سالبة، على سبيل المثال يقال المقر-25) من موضع البدء (الشكل 9.16) كما يتضمن *صندوق CAAT* وهو يتوضع على بعد 70 و80 أساس صعداً نقطة البدء. بالإضافة إلى ذلك كثيراً ما يحتوي المعزاز على *صندوق GC*. إن كل من هذه الأقاليم ضمن المعزاز ترتبط بواحد من عوامل الانتساخ العامة.

للجينات التـــي تنتسخ بواسطة بوليمراز الرنا II (الخاصة بتخليق mRNA) يشكل معقد الانتساخ القاعدي basal transcription complex على متوالية دنا قصيرة تعرف بصندوق TATA. ترتبط بوليمراز الرنا II بعامل الانتساخ الخاص بها (TFII) وذلك لبدء الانتساخ. يتضمن TFII البروتين الرابط لـــ TATA (TBP) والذي يقوم بترصيف جهاز الانتساخ القاعدي مع موضع البدء. هناك بروتينات أخرى تدعى *عوامل الانتساخ العامة* وهي ترتبط بمواضع أخرى من المعزاز لتشكيل معقد الانتساخ القاعدي. عند تشكيل معقد الانتساخ الفعال يبدأ تخليق الرنا كما هو موصوف في بدائيي النوى.



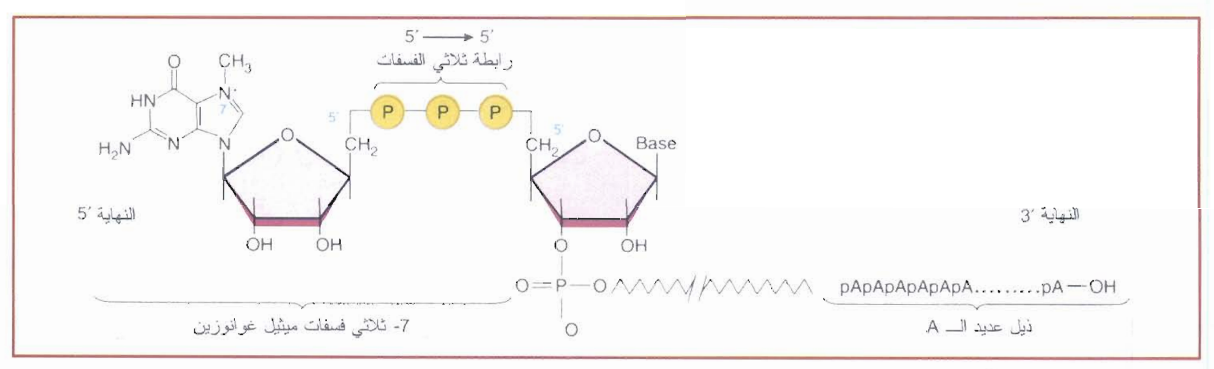
الشكل 9.16: المتواليات الموجودة في معزاز حقيقي النوى، يرتبط بكل معزاز عامل انتساخ نوعي لتشكيل جهاز الانتساخ القاعدي. يربط صندوق TATA عامل الانتساخ TBP، يربط صندوق CATT عوامل الانتساخ NF-1/ CTF ويربط صندوق GC عامل الانتساخ SP-1.

معالجة منتسخات الرنا البدئية
Processing of Primary RNA Transcripts

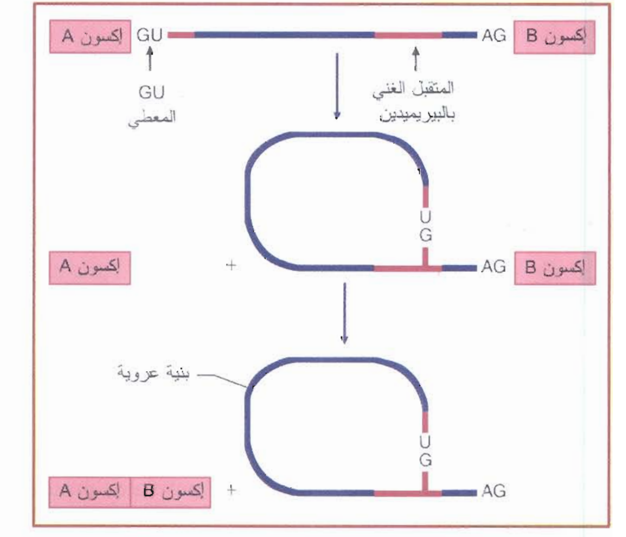
يكون منتسخ transcript الرنا البدئي فعالاً بمجرد اصطناعه في بدائيي النوى، وهذا ما يشاهد من خلال ارتباط الريبوسومات بالنهاية ′5 الحرة ، ذلك قبل إتمام تخليق بقية الجزيئة (مع ملاحظة ان التخليق يتم بالاتجاه ′5 إلى ′3، لذا فالنهاية ′5 من mRNA تصطنع أولاً) في حين أن الرنا المنتسخ في حقيقي النوى يجب أن يخضع للمعالجة قبل أن تصبح جزيئة mRNA فعالة، هذه المعالجة تتم في النواة و تتضمن ثلاث خطوات: قلنسة capping النهاية ′5 وإضافة عديد الأدينيل polyadenylation في النهاية ′3 وتضفير splicing الإكسونات.

تتضمن عملية القلنسة إضافة 7 ميتيل غوانوزين ثلاثي الفسفات المقلوب إلى النهاية ′5 من المنتسخ البدئي (الشكل 10.16) مشكلاً رباط استري فسفوري ′5 إلى ′5 تاركاً مجموعة هيدروكسيل حرة ′3 في النهاية ′5 من الجزيئة. يضاف ذيل عديد A في النهاية ′3 بواسطة بوليميراز عديد A (polyA polymerase) باستخدام ATP كطنيعة وهو يمتد إلى طول مابين 20 و250 أساس. تخدم عملية القلنسة وإضافة عديد الأدينيل A هدفين، فهي تجعل مرسال الرنا ثابت ضد التدرك

يحجب الطرف النهائي عن الإكسو نيوكلياز exonuclease، كما تساهم في عملية بدء تخليق سلاسل البولييبتيد، ولا يوجد لأي من هذين العنصرين المضافين ما بعد الانتساخ posttranscription أي مقابل في تسلسل الدنا.

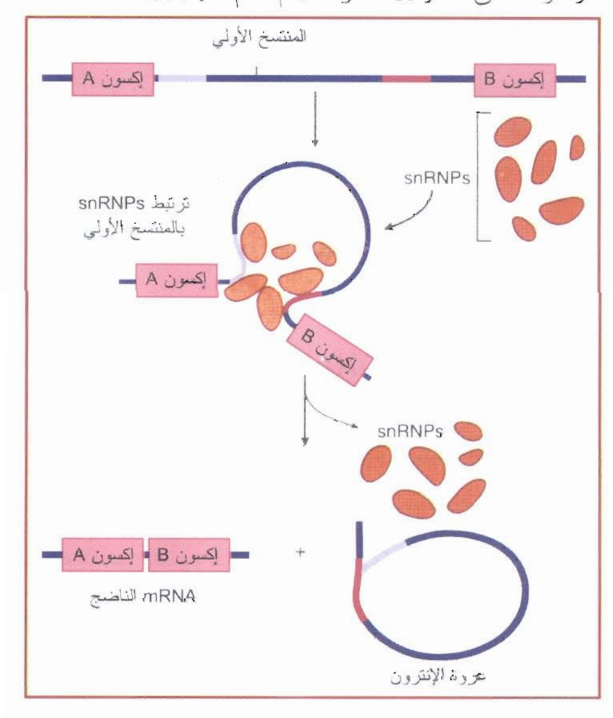


الشكل 10.16: منتسخ الرنا البدئي الذي يحتوي على قلنسوة 7-ميثيل غوانزين وذيل عديد الـ A.



الشكل 11.16: تشكيل بنـى عروية أثناء تضفير منتسخ الرنا البدئي في حقيقي النوى.

إن تضفير المنتسخات البدئية في حقيقي النوى يقود إلى نزع الانترونات وربط الإكسونات بعضها ببعض مما يشكل مرسال فعال وظيفياً. *تدعى المنتسخات البدئية بالرنا النووي غير المتجانس hetrogenous nuclear RNA* أيضاً (hnRNA). حيث أنها تحتوي على عدد من الانترونات مابين الصفر وحتـى الخمسين إنترون بأطوال مختلفة، ترتبط الإنترونات المعدة للنــزع في نهايتها بتسلسلات تدعى *مواضع الضفر أو وصلات الضفر splice junctions*. عادةً ما تبتدئ مواضع الضفر بمتوالية ثابتة GU (الموضع المعطي) وتنتهي بالمتوالية الثابتة AG (الموضع المتقبل) يقوم المعطي بالتحلق loop باتجاه المتقبل مشكلاً بنية عروية (الشكل 11.16) والتـي تتحرر لدى شطر الرنا في موضع المتقبل. يتم التعرف على مواضع المتقبل والمعطي من قبل جزيئات رنا نووية صغيرة (الشكل 12.16، snRNPs) والتـي تقترن ببروتينات نووية لتشكيل السبلايزوزوم spliceosomes. يمسك snRNP بالإكسونات الموجودة على الطرفين ′5 و′3 ليتم لحم النهايتين معاً.



الشكل 12.16: تشكيل spliceosome بترابط SnRNPS وإنترونات الرنا.

تتطلب المنتسخات البدئية للرنا الريباسي والرنا الناقل معالجة أيضاً وذلك بوساطة أنزيمات النيوكلياز. وهناك تشابه في ذلك مابين حقيقي وبدائيي النوى. تبدأ البروتينات الريباسية

بالارتباط بالمنتسخ البدئي بالوقت ذاته الذي تتم فيه عملية المعالجة. يتم الحصول على طليعة الرنا الناقل tRNA أيضاً من خلال معالجة طليعة الرنا بوساطة الهضم بالنوكلياز. يتم نزع ثمة أنترون من العروة المقابلة للرامزة، ويحدث التشذيب على نهايتـي الجزيئة. تصبح المعالجة كاملة بإجراء تعديلات لأسس مختارة، وإضافة المطراف CCA في النهاية ′3. يتم تنسيق نسب الرنا الريباسي والرنا الناقل بسهولة عن طريق معالجة المنتسخات البدئية.

الباثولوجيا PATHOLOGY

طفرات مواضع التضفير Splice Site Mutation

ينتج احد أنماط الثلاسيما الثلاسيما بيتا (β–thalassemia) عن حدوث طفرة في موضع تضفير معين، تؤدي ترجمة مرسال الرنا mRNA الناتج إلى الحصول على عديد الببتيد غير وظيفي مفضياً إلى حدوث عوز في تخليق الغلوبين globin وإنتاج مفرط للألفا غلوبين (α-globin).

نقاط رئيسية عن انتساخ الرنا

- تتشابه عملية الانتساخ في كل من حقيقي وبدائيي النواة، غير أن ارتباط بوليمراز الرنا بموضع المعزاز يتطلب تآثراً أكثر تعقيداً لعوامل الانتساخ في حال حقيقي النواة.
- تخضع hnRNA في حقيقي النوى إلى معالجة قبل أن تصبح mRNA وظيفي.

تنظيم التعبير الجيني على مستوى الانتساخ

TRANSCRIPTIONAL CONTRIL OF GENE EXPRESSION

حيث أن جميع خلايا الجسم تحتوي البنية الجينية نفسها، لذا يجب أن يكون كل نمط من الأنماط الخلوية قادراً على ضبط وتنظيم التعبير للجينات الضرورية في حين يحافظ على الجينات الأخرى بشكل غير فعال. يتم ضبط التعبير الجينـــي ضمن العديد من المستويات ويكون التنظيم على مستوى الانتساخ أكثرها مباشرةً.

تنظيم مشغل لاك Regulation of the *Lac* Operon

إن عدم وجود غشاء نووي في بدائيي النوى يمكن الريبوزومات من الوصول المباشر إلى mRNA مما يسمح بالترجمة المباشرة لها لتعطي عديدات الببتيدات، إن هذا يجعل من الانتساخ الخطوة المحددة لمعدل التعبير الجينـــي لبدائيي النوى، وبالتالي نقطة أساسية للتنظيم. يعد تنظيم مشغل *لاك* النموذج الكلاسيكي للتنظيم الجينـــي في بدائيي النوى. إن هذا المشغل هو وحدة جينية تقوم بإنتاج الأنزيمات اللازمة لهضم اللاكتوز (الشكل 13.16).

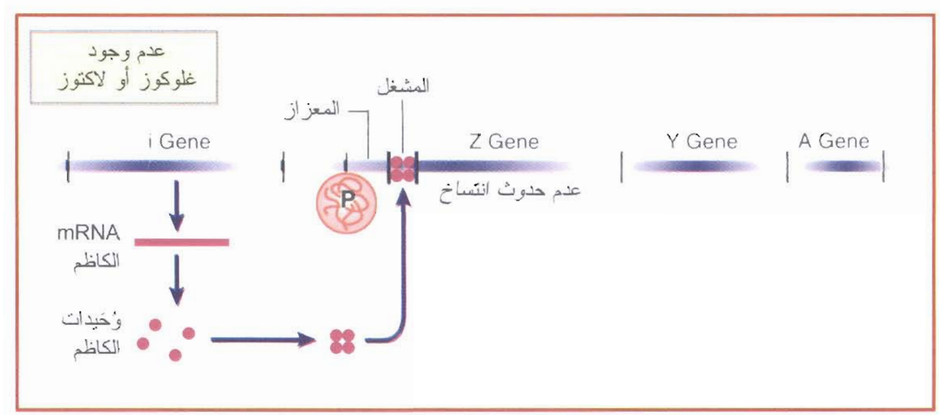
يتألف مشغل *lac* من ثلاث جينات بنيوية متجاورة والتـــي تنتسخ إلى مرسال رنا متصل بواسطة بوليمراز الرنا. يتوضع ثمة تسلسل مشغل operator في النهاية ′5 ويقوم بدور مقر ارتباط لبروتين كابح repressor يقوم بإحصار بوليميراز الرنا. يتم إنتاج البروتين الكابح بنيوياً (بشكل مستمر) من قبل الجين I، الذي لا يخضع إلى ضبط تنظيمي. أما البروتين الكابح نفسه فينتج من التجميع الذاتـــي لموحوداته مشكلاً رباعي القسيمات tetramer الفعال. يرتبط المحرض اللولاكتوز allolactose، حين وجوده بموحودات الكابح معيقاً تجميعها إلى رباعي القسيمات الفعال. ينتج الالولاكتوز من اللاكتوز بواسطة أنزيم الغالاكتوزيداز-β (β-Galactosidase) بمعدل ثابت ومنخفض ويعمل عمل إشارة لاكتوز lactse signal. وهناك مكون تنظيمي آخر هو البروتين منشط التقويض catabolite activator protein (CAP). يقوم CAP بتشكيل معقد فعال مع cAMP داخل الخلوي الذي يتراكم بغياب الغلوكوز (cAMP هو إشارة مخمصة). ترتبط بوليمراز الرنا بمعزاز *lac* بشكل فعال فقط في حال ارتباط معقد -CAP cAMP أيضاً. وهذا هو ما يضمن التعبير عن معزاز *lac* في حال غياب الغلوكوز فقط.

يبدي معزاز لاك كل من الضبط السلبـــي والإيجابـــي. في حال الضبط السلبـــي فإن ثمة عامل تنظيمي ضروري وجوده ليقوم بمنع التعبير عن معزاز *lac*، في حين أنه في حال الضبط الإيجابـــي يلزم عامل تنظيمي ليسمح بالتعبير عن معزاز *lac*.

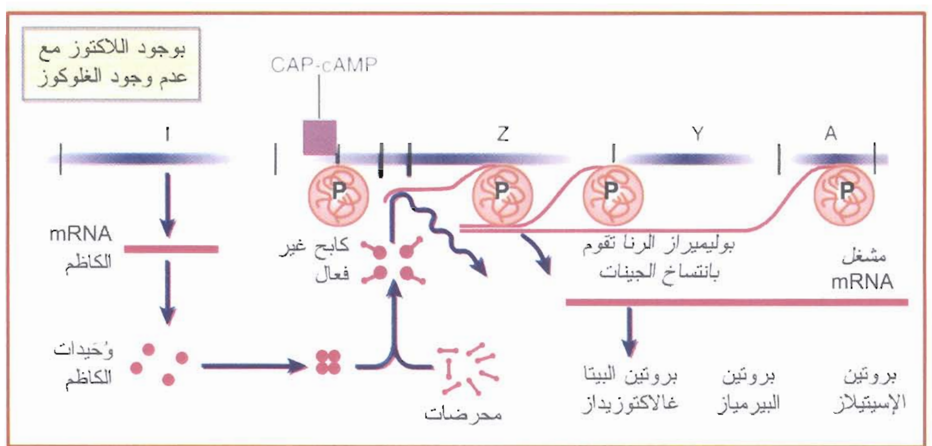
- *الضبط السلبـــي* (الشروط: الغلوكوز وحده يمنع التعبير عن معزاز *lac*) في حال غياب اللاكتوز ووجود الغلوكوز (انظر الشكل A13.16) لا يكون هناك حاجة لمنتجات جينات

معزاز *lac*. بالتالي يقوم عامل تنظيمي هو البروتين الكاظم بمنع التعبير عن معزاز *lac*. وحيث أن إنتاج البروتين الكاظم يكون مستمراً constitutive بشكل رباعي القسيمات الفعال وتجميعه يكون تلقائياً لذا فهو متوافر دائماً من أجل الارتباط بالمعزاز ومنعه من الانتساخ.

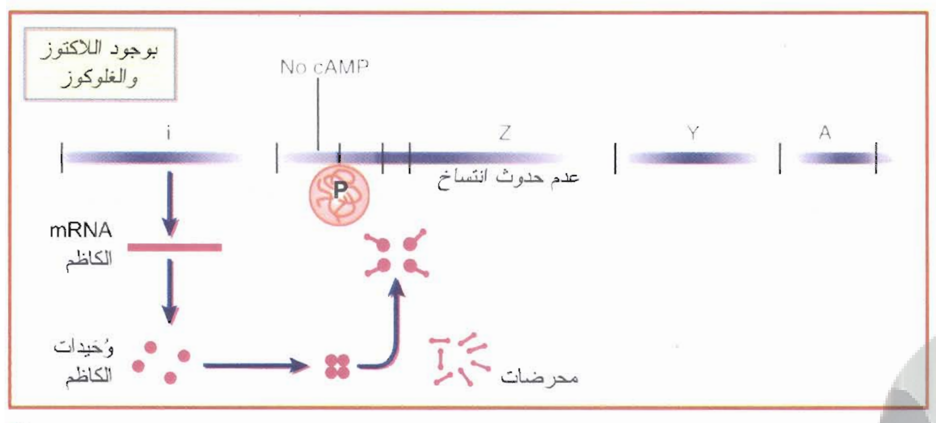
• *الضبط الإيجابي* (الشروط: اللاكتوز وحده يسمح بالتعبير عن معزاز *lac*) في حال عدم وجود الغلوكوز ووجود اللاكتوز (انظر الشكل B13.16) يكون هناك حاجة لمنتجات جينات معزاز *lac* من أجل استخدام اللاكتوز للحصول على الطاقة. لذا يكون هناك ثمة حاجة إلى عامل تنظيمي CAP-cAMP، من أجل السماح بالتعبير عن المعزاز. وحيث أن cAMP هي إشـــارة مخصصة تدل على



A



B



C

الشكل 13.16: التعبير عن معزاز *lac* في شروط مختلفة من مصادر الطاقة.

غياب الغلوكوز، لذا تكون متوافرة لتشكيل معقد CAP-cAMP والسماح بالانتساخ.

- *ضبط إيجابي* (الشروط: لا يسمح وجود اللاكتوز والغلوكوز بالتعبير عن مشغل *لاك* حتى لو لم يتم منعهما بواسطة الكابح)، في حال توافر كل من اللاكتوز والغلوكوز (الشكل C13.16) تعمل الآليات التنظيمية على تحاشي التعبير عن معزاز *lac* بغية منع الهدر. بالرغم من كون الكابح غير فعال عند وجود اللاكتوز إلا أن بوليميراز الرنا لا تستطيع الارتباط بالمعزاز عند غياب معقد CAP-cAMP الذي يعود إلى وجود الغلوكوز.

ضبط الانتساخ في حقيقي النوى
Eukaryotic Transcriptional Control

يتم تنظيم الانتساخ في حقيقي النوى إما بضبط الإتاحة الفيزيائية في الدنا لبوليمراز الرنا أو بضبط معدل ارتباط البوليمراز بالمعزاز.

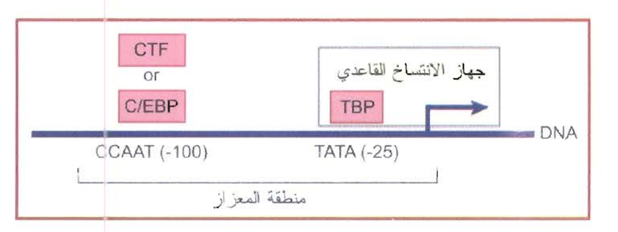
الميكروبيولوجيا وعلم المناعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY

الاختيار النسيلي Clonal Selection

يتم إنتاج أنواع كثيرة من الخلايا البائية B cells يكون سطح كل منها مغطى بآلاف النسخ المتماثلة من مستقبل لمستضد معين. لدى ارتباط مستضد معين (الانتخاب النسيل) تصبح الخلايا البائية مفعلة وتخضع للإنقسام الخلوي، الذي يؤدي إلى تطوير جمهرة population نسيلية للأرومة اللمفاوية B (التوسع expansion النسيلي). تتمايز بعض خلايا الأرومة اللمفاوية B لتتحول إلى خلايا بلازمية (plasma cells)، تقوم بتفعيل إفراز مستقبلات المستضد بشكل أضداد.

الإتاحة الفيزيائية لبوليمراز الرنا تحدد بدرجة تكثف الدنا. يتصف الكروماتين المكثف والذي يدعى *الكروماتين غير المتجانس heterochromatin* (انظر الفصل 15 ترتيب وتخليق وإصلاح الدنا) باحتوائه على الجينات غير الفعالة. يكون الدنا في الكروماتين غير المتجانس ممتيل بشكل كبير methylated وعادة ما يكون الامتثال في ثمالات السيتوزين. وعادةً ما يتواجد ذلك في جزر CpG في المعزاز أو بالقرب منه (ملاحظة: إن جزر CpG تختلف عن صندوق GC الآنف الذكر). وتترافق المتيلة بتناقص دائم في انتساخ ذلك الجين. على سبيل المثال لا يحتوي جين الأكتين القلبي في خلايا القلب إلا على القليل (إن وجد) من CpG المميتل في حين تكون CpG الخاصة بالجين ذاته في الخلايا العصبية شديد المتيلة. عادة ما تتواجد جزر CpG في معازيز الجينات الخدمية والتي تكون ضرورية بشكل مستمر وغير خاضعة للتنظيم. من الأمثلة الدالة على الجينات الخدمية housekeeping genes هي تلك الخاصة بالأنزيم الإنقاذي salvage enzyme هيبوكزانتين – غوانين فسفو ريبوزيل ترانسفيراز (HGPRT) وكذلك تلك الخاصة بالبروتينات الريباسية.

وعلى خلاف ذلك يكون الكروماتين الحقيقي euchromation مؤستل acetylation بشكل كبير وتكون الهيستوتات هي الجزء المعدل بالأستلة وليس الدنا. تؤدي الأسئلة إلى تغيير تراص النيكوليوزومات مؤدية إلى إحداث فك التفاف موضعي وتعريض الدنا إلى عوامل الانتساخ التي ترتبط بالمعزاز.



الشكل 14.16: التآثر مابين عوامل الانتساخ مع معزاز حقيقي النوى. C/EBP البروتين الرابط للمحضض CATT، CTF عامل الانتساخ لصندوق CATT؛ TBP البروتين الرابط ل TATA.

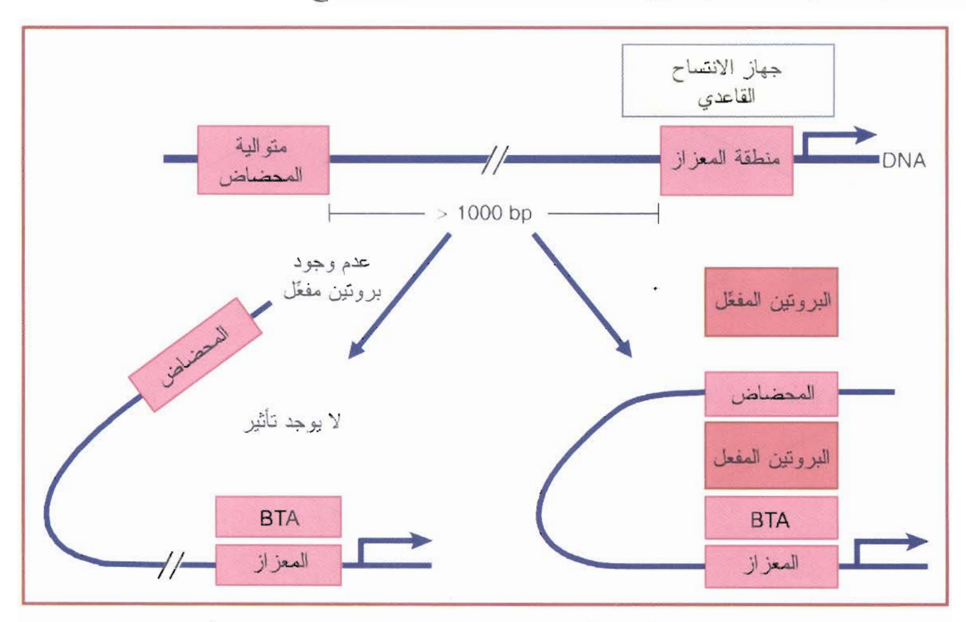
الباثولوجيا PATHOLOGY

طفرات مواضع التضفير Splice Site Mutation

ينتج احد أنماط الثلاسيما الثلاسيما بيتا (β–thalassemia) عن حدوث طفرة في موضع تضفير معين، تؤدي ترجمة مرسال الرنا mRNA الناتج إلى الحصول على عديد الببتيد غير وظيفي مفضياً إلى حدوث عوز في تخليق الغلوبين globin وإنتاج مفرط للألفا غلوبين (α-globin).

يتم ضبط معدل ارتباط بوليمراز الرنا بالمعزاز بارتباط بروتينات الانتساخ، والتي تدعى *عوامل الانتساخ*، بتتاليات محددة من الدنا (الشكل 14.16) في حال وجدت تلك المتتاليات على الكروموزوم نفسه مع الجين الذي يتم انتساخه، تدعى عندئذ *cis-acting element* (العنصر الذي يعمل بشكل مقرون) وهذه تتضمن متتاليات المعزاز الآنفة الذكر وهي: صندوق CAAT وصندوق TATA وصندوق GC. كما أنها يمكن أن تشتمل على متتاليات المحضاض enhancer (الأكثر شيوعاً) أو متتاليات الإصمات silencer sequences والتي قد تكون على بعد أكثر من 1000 أساس عكس أو مع اتجاه المعزاز. تعمل تلك المتتاليات من خلال ارتباطها بالبروتينات

المنشطة للانتساخ (أو الكابحة) ومن ثم الانطواء على نفسها لتتفاعل مع معقد الانتساخ القاعدي في موضع المعزاز (الشكل 15.16). عند ارتباط واحد أو أكثر من البروتينات المنشطة للانتساخ الارتباط بعناصر الارتباط المقرونة (cis-acting element) إن تزيد من معدل ارتباط بوليمراز الرنا وبالتالي من معدل الانتساخ.

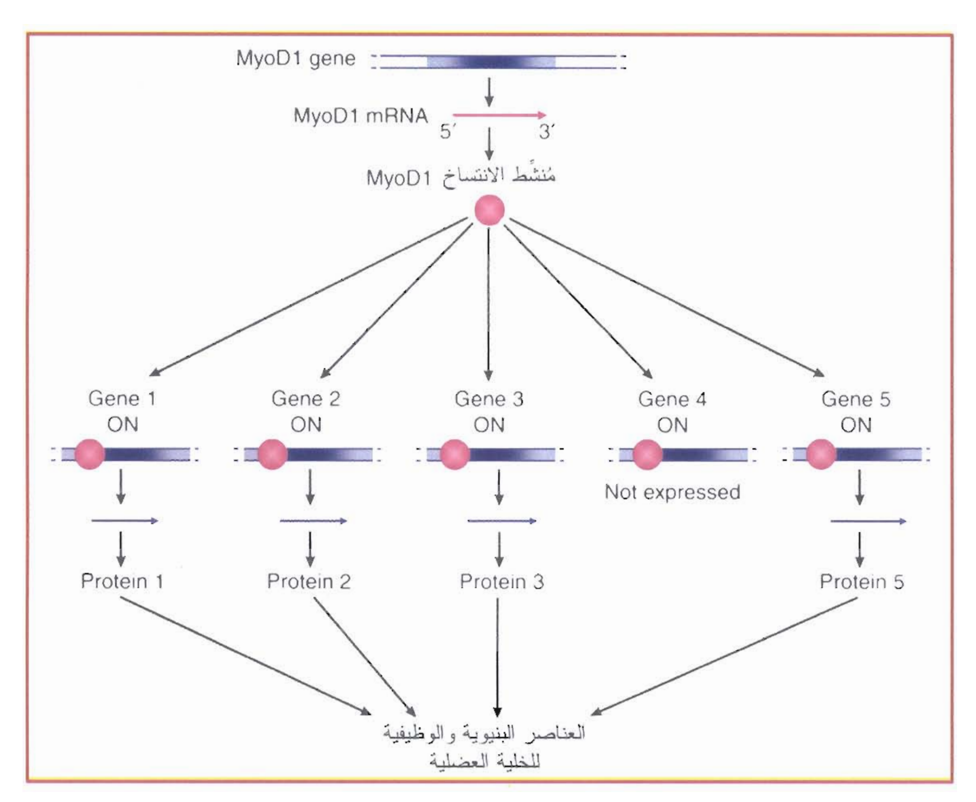


الشكل 15.16: التآثر ما بين المحضض enhancer المفعِّل مع أقاليم المعزاز promoter. لا تستطيع المفرزات أن تؤثر على معدل الانتساخ دون ارتباط بروتينات التنشيط (السهم اليساري) تتآثر البروتينات المنشطة مع جهاز الانتساخ القاعدي (RTA) لتقوم بزيادة معدل بدء الانتساخ (السهم اليميني).

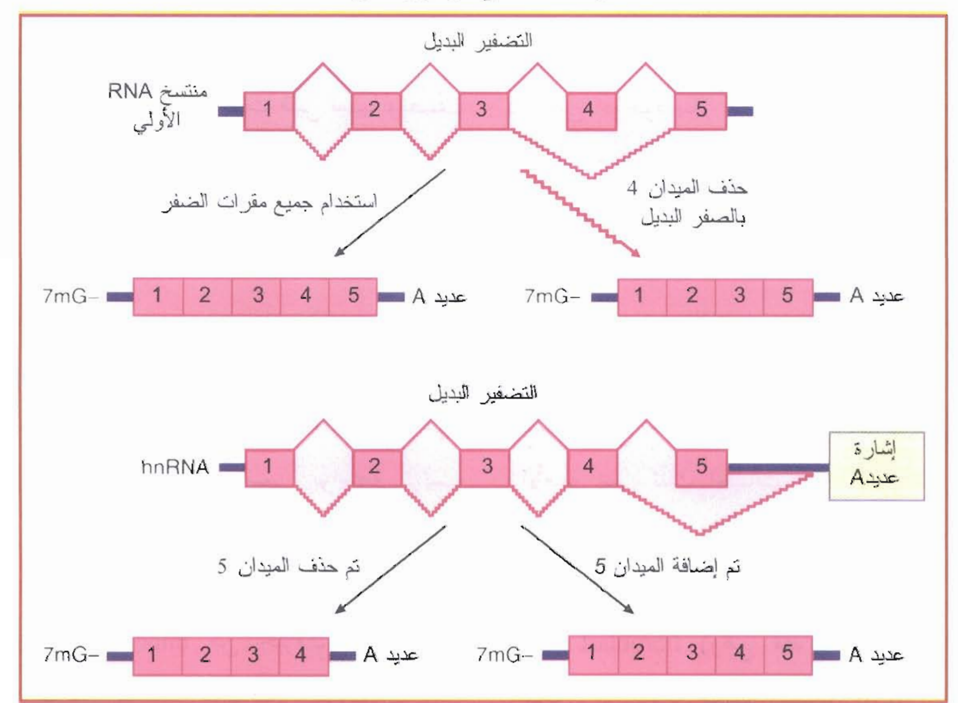
بالرغم من وجود الآلاف من عوامل الانتساخ ومنشطاته، إلا أنه يمكن جمعها ضمن عدد من الفئات قليل نسبياً وتصنف حسب البنية الفوق ثانوية للأشكال التزيينية motifs إلى مجموعة حلزون- لفة- حلزون helix-loop-helix ومجموعة سحّاب اللوسين leucine Zipper family، ومجموعة إصبع الزنك zincfinger. تتمتع معظم عوامل الانتساخ بوجود ثلاث ميادين domain:

- *ميدان ربط الدنا DNA binding domain* هذا الميدان مهيأ ليتعرف على تتالي معين من الأسس بواسطة ترتيب المجموعات الوظيفية فيه (المجموعات الأمينية، الهيدروكسيلية والميتيلية) والتـــي تبرز داخل الثلم الكبير major grove والثلم الصغير minor grove من حلزون الدنا، وهي تستطيع بالتالي أن تقرأ التسلسل دون فتح الحلزون.
- *ميدان التفعيل Activation domain* يتآثر هذا الميدان مع مكونات معقد الانتساخ الأساسي مسرعاً في تجميعه وبالتالي بدء الانتساخ.
- *ميدان التثنية Dimerization domain* هذا الميدان الموجود على الموحود يتآثر بشكل غير الفعال مع ميدان التثنية لعامل انتساخ آخر مؤدياً إلى تشكيل المثنوي Dimer الفعال، يمكن للمثنوي أن يكون عديد ببتيد متجانس (homodimers) أو متغاير (heterodimer).

بعض عوامل الانتساخ تنظم عمل عدة جينات بآن واحد. تقوم بإنتاج هذه العوامل جينات تنظيمية رئيسة تعمل على تنسيق جميع الجينات المسؤولة عن تطوير الخلية المتخصصة. من الأمثلة على تلك الجينات هو الجين المسؤول عن البروتين المحدد للأرومة العضلية Myoblast determination Protein 1 (MyoD1) تبين أنه لدى إدخال MyoD1 تجريبياً إلى أرومة ليفية fibroblast (وهي نمط خليوي غير متمايز) نجد أنها تتحول إلى أرومة عضلية (الشكل 16.16). لقد نتج ذلك عن مفعل انتساخ MyoD1 الذي قام بتنسيق تحفيز جينات يكون معبراً عنها بشكل فعال في الأرومة العضلية في حين لا تكون فعالة في الأرومة الليفية.



الشكل 16.16: الجين الرئيسي التنظيمي MyoD1. المنتج الجينـــي هو عامل انتساخ يتم التعرف عليه من قبل جهاز الانتساخ الاساسي في الجينات 1، 2، 3 و5 محدثاً تفعيل متزامن ومنسق.



الشكل 17.16: التضفير البديل والتذييل البديل. يمكن أن يتم حذف ميادين كاملة من ثمة بولي ببتيد مؤدياً إلى تغيير وظيفته، إن استبعاد ميدان مرسي البروتين في الغشاء (الميدان 5) وضفر إشارة polyA بديلة يمكن أن يحول ثمة بروتين مرتبط بالغشاء إلى بروتين ذواب.

التضخيم الجيني Gene Amplification

التضخيم الجينـــي هو مصطلح يشير إلى زيادة عدد النسخ لجين معين وليس إلى زيادة معدل انتساخه وهو ينتج عن التضاعف الجينـــي الذي يتكرر مرات عديدة مؤدياً إلى إنتاج

100 إلى 1000 نسخة من الجين. تعد الجينات الريباسية وجينات الهيستونات، من الأمثلة عن التضخيم الجينـــي وهي توجد متعنقدة clustered بشكل مصفوفات ترادفية tandem في الجين. في الأنسجة الفعالة النمو أو التمايز كتلك المشاهدة في التطور المضيغي embryonic، حيث هناك ثمة حاجة إلى كمية كبيرة من الرنا الريباسي والتـــي لا يمكن تأمينها إلا بوجود نسخ متكررة لجين واحد.

التضفير البديل Alternative Splicing

التضفير البديل هو آلية يتم من خلالها توليد أنواع عديدة من البروتينات من منتسخ رنوي لجين واحد. وهي تتضمن اللحم الانتقائي لإكسونات معينة أثناء التضفير (الشكل 17.16) ويمكنها أن تعمل على اشتمال ميادين أو استبعادها في عديد الببتيد. وكمثال على ذلك جزئية الفيبرونيكتين fibronectin. يقوم الفيبرونيكتين بوظيفة ربط الخلايا بالمطرس خارج الخلوي . وهو يتواجد بثلاث أشكال في المطرس خارج الخلوي أو على سطح الخلية أو بشكل منحل. إلا أن جميع تلك الأشكال تنتج عن الجين ذاته بالضفر الإنتقائي لأكثر من 50 أكسون للحصول على التوليف النهائي للميادين الملائمة. يتم تنظيم التضفير البديل لتلك الإكسونات أثناء التطور لإنتاج الأشكال المختلفة المطلوبة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

مقاومة الدواء Drug Resistance

التضخيم الجيني هو واحد من الآليات التي تطور، عن طريق الخلايا السرطانية، مقاومة تجاه الجرعات ما تحت المميتة من الميثوتريكسات. الإنزيم المستهدف من قبل ميتيل الميثوتريكسات (MTX) أي الدي هيدروفولات ريدوكتاز (DHFR) يمكن أن يتضخم حيث يزداد عدد جيناته إما من خلال مصفوفات ترادفية أو باقتطاعه بشكل كروموزومات مضاعفة الضفر. إن زيادة عدد جزيئات إنزيم DHFR في الخلايا الإنسالية سوف يتجاوز جرعة الميثوتريكسات مما يسمح باستمرار حدوث انقسام خلوي سريع. إن الخلايا التي تكيفت تستطيع البقاء بجرعات من MTX تبلغ 3000 مرة من تلك التي تفتك بالخلايا الطبيعية. تمتلك الخلايا المتكيفة 200 ضعف من DHFR و 200 من رنا الـــ DHFR و 200 ضعف من دنا الـــ DHFR مقارنة مع الغير متكيفة.

ثمة نمط خاص من التضفير البديل يدعى *التذييل البديل alternative tailing*. يمكن لهذه العملية أن ترسي anchor أو أن تذيب ثمة بروتين غشائي (الشكل 17.16) عن طريق شطر النهاية الكاربوكسيلية للميدان الرابط للغشاء في حين تحافظ على إشارة عديد A (polyA signal). كمثال على ذلك السلاسل الثقيلة لـــ IgG في الخلايا البائية B cells. في مرحلة ما بعد التحريض بالمستضدات يرمز الاكسون الأخير من المنتسخ البدئي mRNA إلى ميدان حلزونـــي عبر غشائي transmembrane يقوم بإرساء الأضداد بالغشاء الخليوي حيث يمكنها أن تحس sens بالمستضدات في الفراغ خارج الخلوي. ارتباط المستضد وتفعيل الخلايا البائية يتم معالجة منتسخ RNA البدئي بحيث يتم حذف الميدان المرسي، محولاً بالتالي IgG إلى شكل منحل، يتم إفرازه excreted من الخلية أثناء الاستجابة المناعية.

تنقيح مرسال الرنا Messenger RNA Editting

يمكن تبديل المعلومات المرمزة في الجين بعد معالجة المنتسخ البدئي بواسطة تنقيح mRNA. من الأمثلة المعروفة على ذلك تنقيح mRNA للابوليبوبروتين B (apo B). إن الطول الكامل للـــ mRNA في الكبد يكون مسؤولاً عن تصنيع apoB-100، الذي يحتوي على ميدان مسؤول عن تجمع assembly الليبوبروتين بالإضافة إلى ميدان رابط لمستقبل LDL، وحيث أن هناك حاجة لكلا الميدانين في جسيمات الليبوبروتين الخفيض الكثافة Low Density Lipoprotein الذي يحتوي على apoB-100 لذا فإن mRNA سيقرأ بكامله لدى تصنيع ذلك البوليببتيد. إلا أن الغشاء المخاطي للأمعاء يقوم بتصنيع الكيلوميكرونات Chylomicrons التـــي تحتاج فقط إلى ابوبروتين يحتوي على ميدان تجميع الليبوبروتين في حين لا يحتاج إلى الميدان الآخر المسؤول عن التعرف على المستقبل (انظر الفصل 20) . بالتالي تتم عملية تنقيح للـــ mRNA في الأمعاء بواسطة عملية نزع أمين السيتوزين محولاً إياه إلى يوراسيل، مما يؤدي إلى تبديل راموز الغلوتامين (CAG) إلى راموز التوقف (UAG) إن هذا البروتين المبتور الذي يدعى apo-48 يحتوي على الميدان المسؤول عن تجميع الليبوبروتين فقط. وهذه الجسيمات تقوم بدور نقل الليبيدات إلا أنها لا تتعرف على مستقبلات LDL في الأنسجة المحيطية وهي بالتالي لا تنقل الكوليستيرول إلى تلك الخلايا.

MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY الميكروبيولوجيا وعلم المناعة

الاختيار النسيلي Clonal Selection

يتم إنتاج أنواع كثيرة من الخلايا البائية B cells يكون سطح كل منها مغطى بآلاف النسخ المتماثلة من مستقبل لمستضد معين. لدى ارتباط مستضد معين (الانتخاب النسيل) تصبح الخلايا البائية مفعلة وتخضع للإنقسام الخلوي، الذي يؤدي إلى تطوير جمهرة population نسيلية للأرومة اللمفاوية B (التوسع expansion النسيلي). تتمايز بعض خلايا الأرومة اللمفاوية B لتتحول إلى خلايا بلازمية (plasma cells)، تقوم بتفعيل إفراز مستقبلات المستضد بشكل أضداد.

إن تنقيح الرنا لا يمكنه تصنيع بروتين apoB جديد بشكل مشابه للتذييل البديل الذي لا يؤدي إلى تصنيع IgG جديد كليا. من الجدير بالملاحظة انه في كلا الحالتين كانت الميادين المحذوفة تقع في النهاية الكاربوكسيلية.

تداخل الرنا والإصمات الجيني

RNA Interference and "Gene Silencing"

ثمة تقانة جديدة واعدة لمعالجة الأمراض البشرية تدعى *إصمات الجين Gene Silencing* وهي تعتمد على طريقة حديثة الاكتشاف لاحصار ترجمة الـــ mRNA عن طريق التداخل الرنوي RNA Interference (RNAi). إن مكونات RNAi هي واسعة الانتشار في حقيقي النوى وتتضمن بروتين "دايسر" Dicer ومعقد الإصمات المحرض بالرنا RNA-Induced silencing complex (RISC) ان هذه الطريقة التـــي تعد إحدى آليات تنظيم الترجمة تستخدم جزيئات ملقطية hairpin صغيرة من الرنا تدعى *الرنا الميكروي micro RNA s* كمرصاف بغية التعرف على mRNA الذي لا يملك التتالي المتمم ومن ثم إحصار ترجمتها. إن هذه الجملة العالية القدرة لا تحتاج سوى إلى تماثل تتالي مؤلف من سبع أزواج من الأسس فقط في الجين المستهدف من اجل إصمات التعبير عن mRNA لذلك الجين.

نقاط رئيسية عن الضبط الانتساخي للتعبير الجيني

- يتم ضبط معدل الانتساخ بالإرتجاع feed back عن طريق المحرضات التي تثبط فعالية الكاظمات في بدائيي النواة وكذلك عن طريق المعززات التي ترتبط بمفعلات الانتساخ. إن الإمتثال methylation يجعل مواضع المعزاز promoter غير متاحة بالتحريص الموضعي بالكروماتين المتغاير.
- يمكن أيضاً تنظيم التعبير الجيني بواسطة التضخيم الجيني والتضفير البديل وتنقيح الرنا وتداخل الرنا.

17

تخليق البروتين وتدركه

Protein Synthesis and Degradation

المحتويات

الراموز الجيني

THE GENETIC CODE

إن المفهوم العام خلف الراموز الجينـــي هو أن التتالي الخطي للأسس في الدنا يتوافق مع تتالي خطي للحموض الأمينية في البوليبيتيد، لذا يكون *الراموز الجينـــي* متضمن في *الناحية المرمزة في mRNA*، يترجم من ثم الراموز الجينـــي في الريبوسوم ليوجه بلمرة التتالي الملائم من الحموض الأمينية لتشكيل البوليبيتيد، يتمتع الراموز الجينـــي بالخصائص التالية:

- *الشمولية universality*: إن الراموز الجينـــي هو ذاته في جميع الأحياء مع القليل من الاستثناءات الثانوية في النبات، والأحياء الدقيقة والمتقدرات mitochondria.
- *تتالي غير متراكب nonoverlapping ولا يتضمن الفواصل commaless*: يقرأ الراموز الجينـــي وفق تسلسل مستمر ومتتابع وتتم القراءة لكل ثلاث أسس معاً (الجدول 1.17) وتدعى كل مجموعة مؤلفة من *ثلاث أسس triplet codon*. ولا يوجد أي تواليف للأسس يمكن أن يمثل مفساح spacer مابين الثلاثيات.

الجدول 1.17: الراموز الجيني*

أساس النهاية 5' الهيدروكسيلية	الأساس المتوسط U	C	A	G	أساس النهاية 3' الهيدروكسيلية
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Term	Term	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

* يحدد كل حمض أميني من قبل ثلاث من الأسس: الأساس 5'، الأساس المتوسط، والأساس 3'، تشير Term إلى رامزات الإنهاء

- *النوعية Specificity*: يتم تحديد حمض أمينـــي واحد لا غير لكل رامزة. ولا يمكن استبدال أي حمض أمينـــي بغيره أثناء تخليق البوليبيتيد. كل فراغ في (الجدول 1.17) يحتله حمض

أميني واحد فقط.

- *التعددية Redundancy*: يمكن لعدة رواميز أن تمثل حمضاً أمينياً واحداً. في (الجدول 1.17) معظم الحموض الأمينية تظهر في أكثر من فراغ واحد.

وظيفة الرنا الناقل كملئم
Transfer RNA Adaptor Function

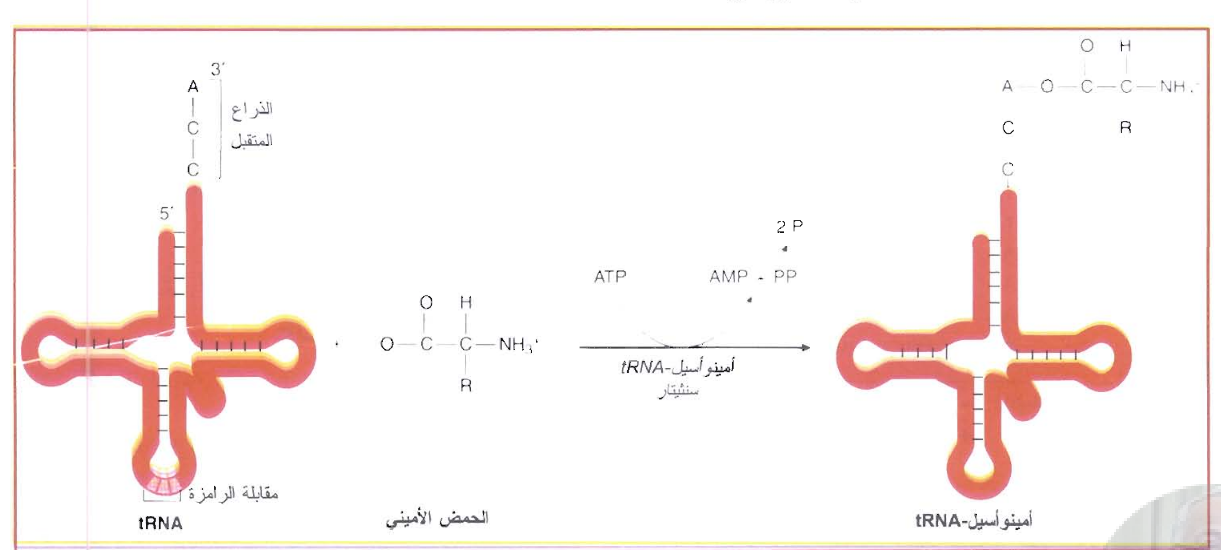
تختلف أنواع الرنا الناقل البالغ عددها (31) عن بعضها البعض في ناحيتين هامتين. الاختلاف الأكثر وضوحاً هو في اختلاف التتالي في مقابلة الرامزة التي تحقق التوافق ما بين الحمض الأميني المرتبط والرامزة المناسبة في mRNA. كما أنها تختلف عن بعضها في قدرة تعرف إنزيم أمينوأسيل-tRNA سنتثاز الفريدة عليها، والتي تحقق التوافق بين الحمض الأميني والرامزة.

الخصائص المشتركة للـ tRNA المختلفة هي التالية (انظر الشكل 1.16):

- *الذراع المتقبل Acceptor arm*: إن التتالي CCA الواقع في المطراف الهيدروكسيلي ′3 هو موضع ارتباط الحمض الأميني. وهو غير محدد في الجين الخاص بـ tRNA لكنه يضاف بشكل تعديل تالي للانتساخ posttranscriptional modification.
- *عروة مقابلة الرامزة Anticodon loop*: يحتوي هذا الجزء من tRNA على ثلاثية من الأسس التي تتزاوج مع الرامزة على mRNA بالتوجه عكسي التوازي المعياري.
- *الذراع (D) D arm*: يقوم هذا الجزء من tRNA بدور في التعرف على أمينوأسيل- tRNA سنثيتاز الملائمة. تعتمد صحة ترجمة الراموز الجيني بشكل كامل على تعرفها المتواقت على الحمض الأميني وعلى الـ tRNA الموافقة. دعيت هذه الذراع باسمها لمحتواها من الدي هيدرويوراسيل dihydrouracil.
- *ذراع (TψC) TψC arm*: إن هذا الجزء من الـ tRNA مكتنف في الارتباط الوظيفي مع الريبوسوم. وهي تدعى كذلك نظراً لاحتوائها على أسس التايمين واليوراسيل الكاذب.

أمينو أسيل-tRNA سنثيتاز
Aminocyl-tRNA Synthetases

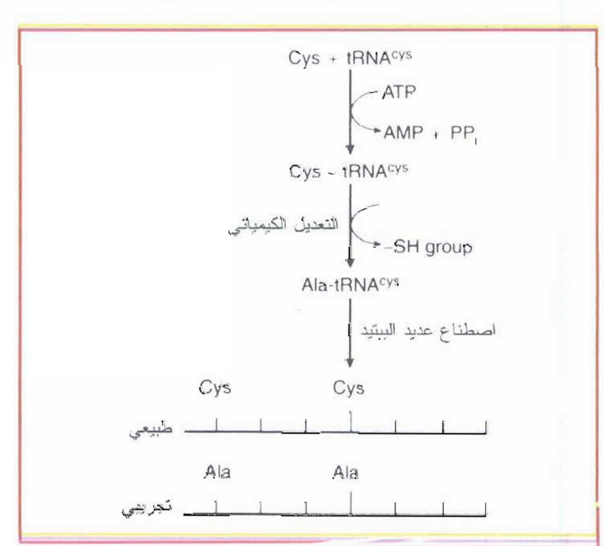
تدعى الإنزيمات التي تربط تساهمياً الحمض الأميني الصحيح بالـ tRNA الصحيحة بإنزيمات أمينو أسيل -tRNA- سنثيتاز. تحدث هذه العملية، والتي غالباً ما تسمى شحن الـ tRNA، بتفاعلين: تفعيل الحمض الأميني وأسلة tRNA (الشكل 1.17). إن خطوة تفعيل الحمض الأميني تتطلب ATP لينتج عنها أمينو أسيل-AMP. ثم تأتي خطوة الأسيلة التي تعمل على نقل الحمض الأميني من ثمالة الأدينيل في AMP إلى النهاية الأدينيلية-′3 في الذراع المتقبل للـ tRNA.



الشكل 1.17: شحن الرنا الناقل بواسطة الأمينواسيل-tRNA سنثار: يرتبط الحمض الأميني برباط عالي الطاقة بثمالة الادينيلات ′3 الموجود على الذراع المتقبل

إن إنزيم الأمينوأسيل-tRNA سنثيتاز هي النقطة الوحيدة في الطبيعة التـــي يتم فيها التعرف على الراموز الجينـــي والحمض الأمينـــي الموافق بشكل توافقي. بمجرد شحن الرنا الناقل سيتم إدخال الحمض الأمينـــي المرتبط بها في عديد الببتيد بحيث يعتمد على المعلومات المحمولة على مقابلة الرامزة وليس اعتماداً على التعرف على الحمض الأمينـــي. وحيث أن tRNA هي ملئم للحمض الأمينـــي لذا فقد أشير إلى هذا المبدأ على أنه الفرضية التلاؤمية *adaptor hypothesis*.

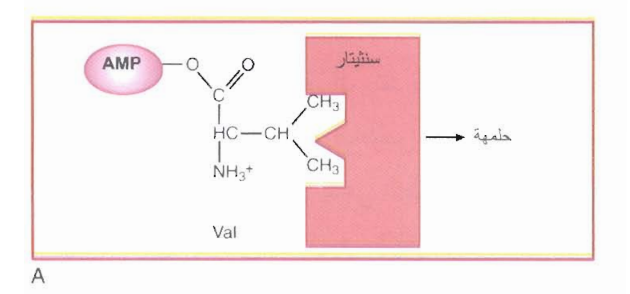
أمكن الحصول على برهان على النظرية التلاؤمية من خلال تجربة تقليدية حيث تم تعديل الحمض الأمينـــي بعد شحن الـــ tRNA به. تتم أولاً شحن tRNA الخاصة بالسستئين بالحمض الأمينـــي سستئين ثم تم معاملتها بوسيط قام بنـــزع مجموعة الثيول thiol من السلسلة الجانبية للسستئين محولاً إياه إلى الحمض الأمينـــي الألنين. لدى استخدام هذا الأمينوأسيل -tRNA المعدل في تخليق عديد الببتيد تبين لدى إجراء تحليل التسلسل أنه قد تم اندخال الألانين في المواضع الخاصة بالسستئين. لذا فإن تخليق عديد الببتيد كان يتم حصرياً وفقاً لازدواج القواعد ما بين الرامزة في mRNA ومقابلة الرامزة في tRNA (الشكل 2.17).



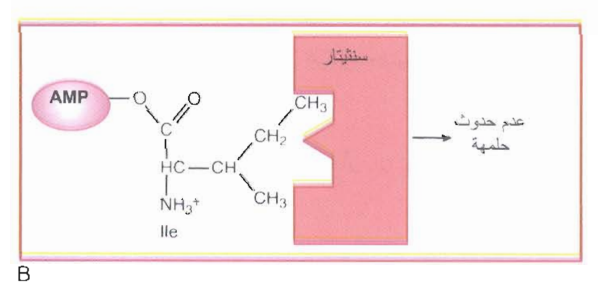
الشكل 2.17: تأثير تحويل السيستنيل $tRNA^{cys}$ إلى الالانيل $tRNA^{sys}$ قامت الامينواسيل -tRNA المحدثة بإضافة الالانين بدل من السيستين إلى عديد الببتيد، مما يبين أن مقابلة الرامزة في tRNA تقوم بتحديد الحمض الأمينـــي المدخل ولا يتم التعرف على الحمض الأمينـــي بذاته أثناء عملية الترجمة

التنقيح بواسطة أمينوأسيل-tRNA سنثيتاز
Aminoacyl- tRNA Synthetase Proofreading

إن أي خطأ يرتكبه إنزيم أمينوأسيل-tRNA سنثيتاز سوف يكون له التأثير نفسه الناجم عن طفرة نقطية ذلك إن ثمة حمض أمينـــي خاطئ سيرتبط بالـــ tRNA. لمنع حدوث مثل تلك الأخطاء تقوم السنثيتاز بتدقيق الحمض الأمينـــي المرتبط وحلمهته في حال كان خاطئاً. تمتلك إنزيمات الأمينوأسيل -tRNA سنثيتاز مواقع حلمهة يمكنها نزع التطابق الخاطئ (الشكل 3.17). مثال على ذلك أن الأيزولوسيل-tRNA المشحون بشكل صحيح لن يسمح للأيزولوسيل أن يتلائم مع موضع الحلمهة، وهو سيتحرر من الإنزيم ليستخدم في تخليق البوليببتيد. إلا أنه في حال كان الأيزولوسيل-tRNA مشحوناً بشكل خاطئ بالفالين مثلاً، عندئذ سيتسع الفالين داخل موضع الحلمهة مؤدياً إلى حلمهته من الـــ tRNA الخاطئة.



A



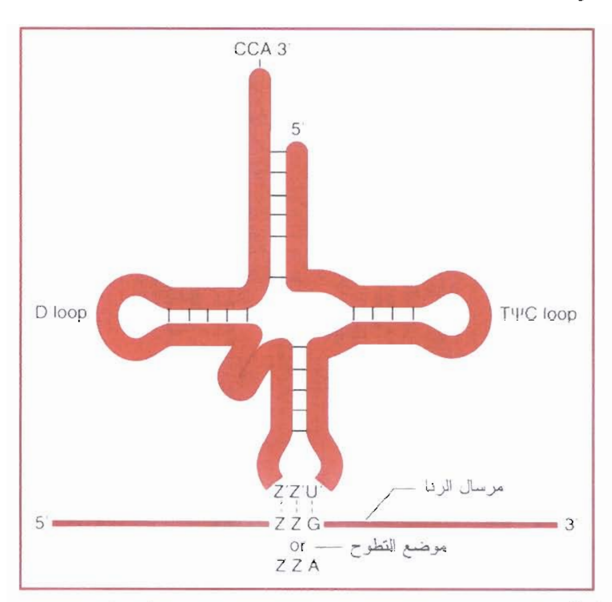
B

الشكل 3.17: التنقيح بواسطة الايزولوسيل tRNA سنثيتار. يتطابق الفالين وقصر الحلمهة ويتم نزعه (A)، الايزولوسين لايتأثر

التطوح في ازدواج القواعد في مقابل الرامزة
Wobble In Anticodon Base-Pairing

في حين أن هناك 61 رامزة مختلفة تحدد الحموض الأمينية في البوليببتيد (3 من 64 هي رواميز النهاية)، هناك 31 نوع فقط من tRNA. إن هذا يفرض ثمة متطلب على معظم جزيئات الـــ tRNA هو أن تتعرف على أكثر من رامزة

للحمض الأميني الواحد. إن قدرة جزيئة واحدة من tRNA على تحقيق تلك المهمة هو ما يفسر التكرر redundancy في راموز الجينات.

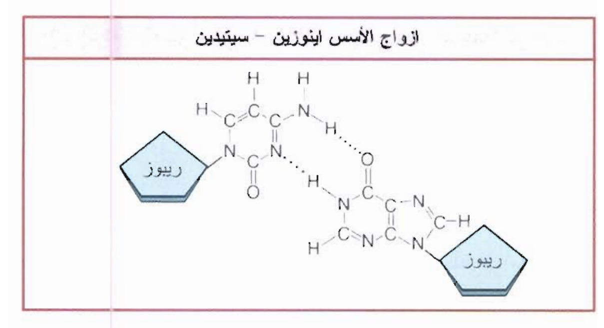


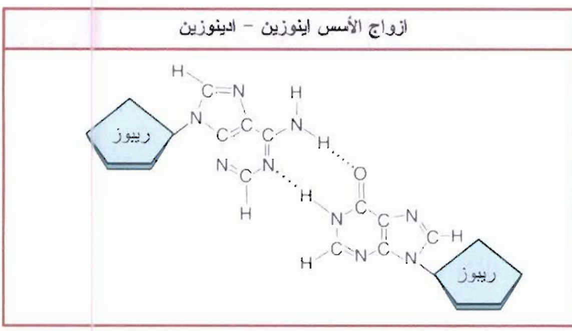
الشكل 4.17: موقع التطوح في مقابلة الرامزة. لاحظ بأنه يمكن لمقابلة الرامزة أن تقترن بارتباط القواعد برامزتين مختلفتين

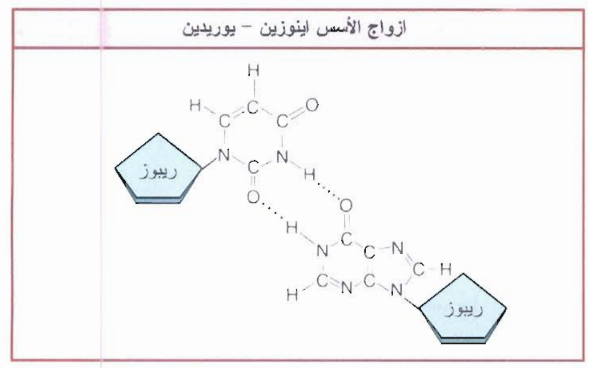
إن قدرة tRNA واحدة أن تقترن عن طريق ارتباط القواعد بأكثر من رامزة محددة للحمض الأميني نفسه يعود إلى ارتباط قواعد غير معياري يدعى التطوح Wobble. يحدث التطوح ما بين الأساس الأول في النهاية (5') لمقابل الرامزة والموضع الثالث في (3') في رامزة mRNA (الشكل 4.17). تتبنى تلك القواعد روابط هيدروجينية بديلة وفقاً للقواعد التالية:

- U في مقابل الرامزة يستطيع أن يرتبط مع A أو G في mRNA.
- G في مقابل الرامزة يستطيع أن يرتبط مع C أو U في mRNA.
- I (الأينوزين) في مقابل الرامزة يمكن أن يرتبط مع U أو C أو A في mRNA (الشكل 5.17).

إن قدرة كل من الأسس (القواعد) السابقة في مقابلة الرامزة أن يتبنى ارتباط بديل مع رامزة mRNA يعني أن التطوح هي من خصائص مقابلة الرامزة، وكما هو موضح بالشكل (5.17) فإن ارتباط القواعد البديل هو بنفس دقة وقوة ارتباط القواعد الطبيعي.







الشكل 5.17: تزاوج الأسس ما بين الاينوزين في مقابلة الرامزة في موضع التطوح مع السيتوزين أو الادينين أو اليوراسيل في الرامزة على mRNA يقع الاينوزين على الجهة اليمنى

نقاط رئيسية عن الراموز الجيني

- يتم التعرف على بنية tRNA بشكل نوعي من قبل إنزيمات السنثيتاز التي تربط الحمض الأميني الملائم: إن هذا هو ما يعطي الراموز الجيني نوعيته الشاملة التي تحدد وجود حمض أميني واحد لرامزة محددة.
- يترجم الراموز الجيني بمقابلة الرامزة في tRNA بالرامزة المحتواة في mRNA. التطوح في مقابلة الرامزة يسمح بحدوث مقابلة قواعد بديلة والذي يعطي الراموز الجيني خاصة التنكسية degeneracy.

الطفرات MUTATIONS

بالرغم من دور التحقق من القراءة وإصلاح الدنا المصمم لمنع حدوث الطفرات، إلا أن هناك عدد قليل من الآفات

التـــي تبقى دون إصلاح خلال الانقسام الخلوي. عند تضاعف تلك الآفة أثناء تخليق الدنا، تصبح تبدلاً دائماً ووراثياً وهو ما يدعى *التطفر*. إن ذلك هو السبب في كون الخلايا دائمة التكاثر أكثر حساسية للتطفير من الخلايا الهامدة quiescent

تقسم الفئات الثلاثة الأساسية للطفرات حسبما يلي:

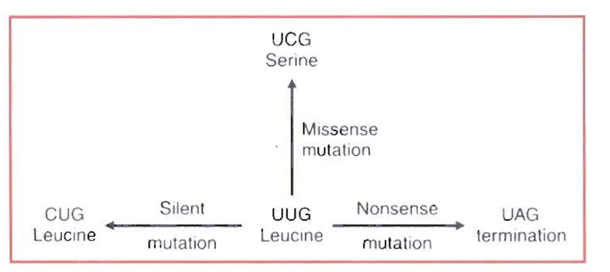
- طفرة استبدال الأساس: تغير من أساس إلى آخر.
- طفرة انزياح الإطار: عبارة عن تبديل في إطار قراءة الراموز الطبيعي بسبب إضافة أو حذف أساس.
- طفرة التأشيب: التبادل ما بين جزيئتـــي DNA.

طفرات استبدال الأساس

Base Change Mutations

تنتج طفرات استبدال الأساس (الطفرة النقطية Point Mutation) عن التعديل الكيميائي لأسس موجودة أصلاً، أو عن إدخال مضاهيات analogs للأسس والتـــي تتظاهر بدورها وكأنها أسس طبيعية. يمكن للأسس المضاهية أن تندخل مكان أساس طبيعي ومن ثم أن تتسبب في إدخال أساس غير طبيعي لدى تخليق الدنا. الطفرة الاستحالية transition mutation تتضمن استبدال أساس من نمط معين بآخر من النمط نفسه (مثال: بيريميدين بدلاً من بيريميدين)، في حين أن طفرة الانقلاب transversion تعنـــي استبدال أساس من نمط معين بآخر من النمط المعاكس.

إن طفرات استبدال الأساس ليست ضارة بمجملها (الشكل 6.17) حيث يمكن لها ألا تؤدي إلى تبدل في البروتين في حال كانت الرامزة الجديدة ترمز الحمض الأمينـــي نفسه (الطفرات الصامتة silent mutations). كما يمكنها أن تؤدي إلى استبدال حمض أمينـــي واحد بآخر مشابه له (طفرة missense mutation) وبالتالي لن يكون لها إلا تأثير طفيف على البنية الثالثية للبروتين. إلا أنه يمكن لطفرات استبدال الأساس أن تخرب البروتين في حال أدت إلى حدوث طفرة missense mutation لثمة أساس بآخر له سلسلة جانبية مختلفة تماماً، مثال: اللوسين (كاره للماء) إلى سيرين (محب للماء) أو الغلوتامات (شحنة سالبة) إلى الليزين (شحنة موجبة). إضافة إلى ذلك قد يؤدي ظهور رامزة إنهاء ضمن عديد الببتيد (طفرة nonsense) إلى إنتاج عديد ببتيد مبتور truncated. كلما كانت طفرة nonsense أقرب إلى النهاية الأمينية كلما كان المنتج البروتينـــي أقصر.



الشكل 6.17: يتراوح تأثير استبدال القواعد من طفرات تلك الصامتة إلى طفرات الإنهاء

طفرات انزياح الإطار Frameshift Mutations

تنتج طفرات انزياح الإطار عن الجزيئات التـــي يمكنها أن تندخل (intercalate) بين الأسس الطبيعية مؤدية إلى نشوء أخطاء أثناء تخليق الدنا. عادة ما تكون تلك الجزيئات هي جزيئات مسطحة flat مثل أصبغة الأكريدين acridine dyes التـــي تتمتع بطبيعة كارهة للماء (مع العلم بأن تكدس الأسس الكاره للماء هو قوة مساهمة في بنية الحلزون). تنتج طفرة انزياح الإطار إما عن اندخال أو حذف واحد من الأسس الجديدة أو أكثر. حيث أن إطار القراءة يبدأ في موضع البدء لذا فإن أي mRNA ناتج عن تسلسل دنا طافر سوف يقرأ خارج إطار القراءة الطبيعي فيما يلي نقطة الاندخال أو الحذف مؤدياً إلى الحصول على بروتين عديم المعنـــى nonsense protein. وبشكل مشابه للطفرة النقطية يمكن لطفرة انزياح الإطار أن تؤدي إلى ظهور رامزة نهاية (الشكل 7.17).

طبيعـي							
mRNA	AUG	GGG	GCC	AAA	AGU	UAG	UUUG...
عديد ببتيد	Met	Gly	Ala	Lys	Ser	Stop	
انغـراس					+U		
mRNA	AUG	GGC	GCC	AAA	UAG	UUAGUUUG ..	
عديد ببتيد	Met	Gly	Ala	Lys	Stop		
خبـن			G				
mRNA	AUG	GGC	CCA	AAA	GUU	AGU	UUG
عديد ببتيد	Met	Gly	Pro	Lys	Val	Ser	Leu
					عشوائي		

الشكل 7.17: تأثير طفرات انزياح الإطار. يمكن للتاليات الجديدة أن تنتج رامزة توقف أو تتالي عشوائي من الحموض الأمينية

بالإضافة إلى ذلك فإن طفرات انزياح الإطار كما هو الحال في الطفرات النقطية ستكون أقل خطورة deleterious في حال وقوعها قريباً من النهاية الكاربوكسيلية.

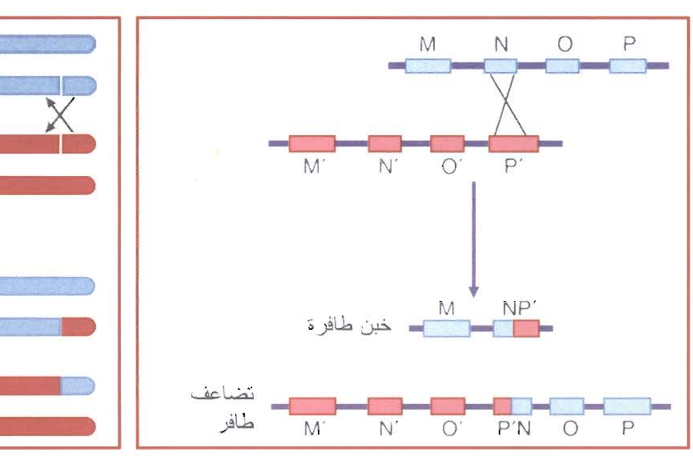
علم الأنسجة HISTOLOGY

الخلايا الدائمة الانقسام Continuously Dividing Cells

الخلايا التي تخضع لعملية انقسام خلوي مستمر هي إما خلايا تفتلية متمايزة (different-iating mitotic cells) أو خلايا إنباتية ما بين تفتلية متمايزة Vegetative intermitotic cells خلايا جذعية stem cells وتقوم بالتضاعف لهدفين هما التعويض الذاتي عن النفس وبهدف تأمين طلائع لخلايا متخصصة. أمثلة الخلايا الجذعية هي الخلايا القاعدية basal cells في البشرة epidermis والخلايا المتجددة regenerative في الأمعاء والخلايا الجذعية لنقي العظام. من الخلايا التفتلية المتمايزة هناك الخلايا الشائكة prickle cells في الطبقة الشائكة البشروية stratum spinosum والأرومة الليفية في الأنسجة الرابطة أثناء التئام الجروح.

طفرات التأشيب Recombination Mutation

التأشيب هي عملية طبيعية يتم فيها تبادل الألائل الجينية gene alleles في ما بين الكروموزومات (الألائل هي أشكال بديلة للجين نفسه). عندما يحدث ذلك أثناء الانتصاف meiosis يدعى عندئذ *بالعبور crossing over*. خلال هذه المرحلة لا يتم خلق أو تدمير ثمة جينات، لكن في حال حدوث ترصيف خاطئ misalignment (الشكل 8.17) يؤدي ذلك إلى حدوث توزع غير متساوٍ للدنا. إن هذا سوف يخلق حذف من الجين المتأثر affected في واحد من الطاقين في حين يترافق بتضاعف جزئي له في الطاق الآخر. لدى



الشكل 8.17: التأشيب الطبيعي مقابل التأشيب الغير متعادل وغير المترافق ما بين الكروموزومات. عندما يكون الجينات ذات ترصيف خاطئ (A) عندها سيتلقى أحد الكروموزومات وحدات مضاعفة في حين يتلقى الآخر حذف (B) .

حدوث هذا النمط من العبور غير المتعادل أثناء الانتصاف، يصبح عندئذ هذا الترتيب الجيني تبدلاً منقولاً بالوراثة. يعد نمط ثلاسيميا ليبور Lepor thalasemia مثال على مثل ذلك العبور غير المتكافئ (الشكل 9.17). إن التشابه بين جين الغلوبين بيتا (β-globin) وجين الغلوبين دلتا (δ-globin) المجاور أدى إلى ترصيف خاطئ وعبور غير متكافئ ضمن الجين. ويكون أن البروتين الناتج عن الغلوبين دلتا يمتلك وظائف طبيعية من حيث تشكيل رباعي قسيمات الهيموغلوبين الفعالة لذا لن ينتج خسارة في وظيفة الهيموغلوبين من هذه الطفرة. لكن الخلل ينتج عن حقيقة كون الغلوبين الهجين دلتا-بيتا، والذي يتمتع بطول الغلوبين β نفسه، سوف ينتج بوساطة معزاز الغلوبين δ الأبطأ، مما يؤدي إلى تصنيف تلك الطفرة كثلاسيميا تتصف بتناقص في إنتاج الغلوبين مؤدية إلى تبدل في رباعي قسيمات الهيموغلوبين.

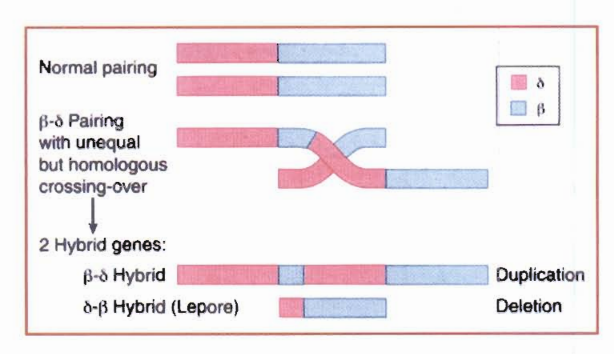
نقاط رئيسية عن الطفرات

- يمكن أن يتراوح تأثير الطفرات بدءاً من الإصمات وحتى تخريب عديد الببتيد أو حذف الجين، ويتحدد تأثير الطفرة بمكان حدوث التبدل في mRNA وبنوعية الرامزة الجديدة (مثال: رامزة إنهاء مقابل رامزة تؤدي إلى تبدل الحمض الأميني).

تخليق البروتين

PROTEIN SYNTHESIS

تخليق البروتين هو عملية تشكيل ببتيد في مشغل الريبوزوم باستخدام طبعة mRNA انطلاقاً من جزيئات tRNA. قد تحتاج البروتينات إلى تعديلٍ ما بعد الترجمة قبل أن تصبح وظيفية.



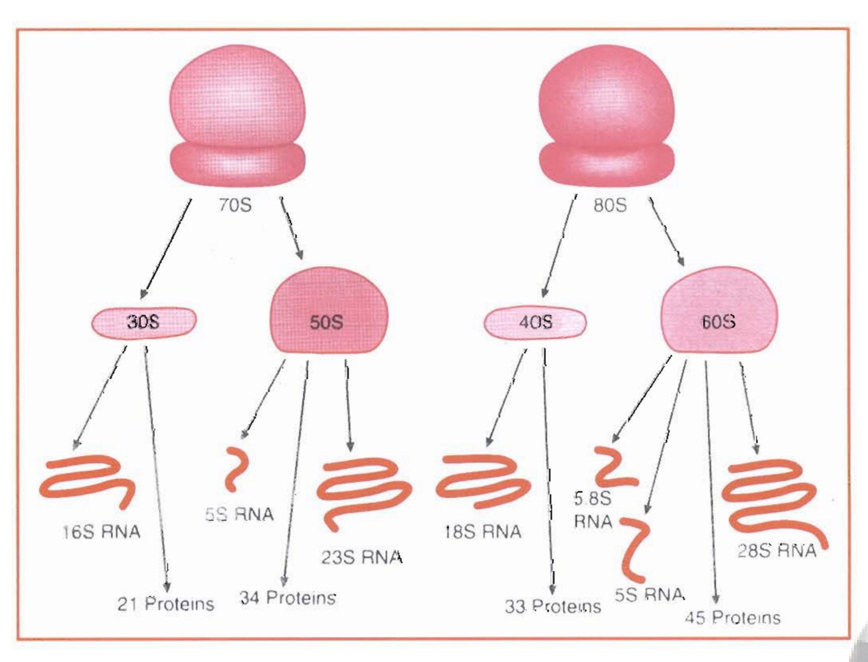
الشكل 9.17: تشكل جين خضاب ليبور عن طريق العبور الغير متماثل ما بين جين β غلوبين وجين δ غلوبين. إن النهاية '5 لطفرة الحذف (طفرة ليبور) تتضمن المعزاز الأبطأ للجين الخاص بالغلوبين δ مما يؤدي إلى إنقاص كمية الغلوبين الناتج (تلاسيميا)

الريبوزوم Ribosome

الريبوزوم هو بروتيني نووي ريبي Ribonuclear-protein (الشكل 10.17) وهو متشابه التركيب في كل من طليعي وحقيقي النوى. تقوم البروتينات الريباسية والرنا بالتجمع الذاتي التلقائي إلى وحيدتين لدى مزجها معاً. يتم تجميع الريبوزوم الكامل أثناء عملية بدء initiation تخليق سلسلة عديد الببتيد فقط. تقوم عوامل ترجمة البروتين (الجدول 2.17) بتنسيق خطوات البدء والإطالة elongation والإنهاء termination خلال تخليق عديدات الببتيد. يحتوي الريبوزوم الكامل على ثلاثة مواضع خاصة لربط الـ tRNA: المقر A (مقر الحمض الأميني) الذي يقوم بربط معقد الحمض أميني tRNA الجديد والمقر P (المقر الببتيدي) الذي يربط الببتيد المتنامي ويبقى مرتبطاً بآخر tRNA مرتبطة ومقر E (مقر المغادرة exit) الذي يحتوي على الـ tRNA غير المؤستلة مع الحمض الأميني. يبقى الببتيد المتنامي مرتبطاً بالريبوزوم في جميع مراحل الإطالة ولا يتم تحريره إلا بظهور رامزة الإنهاء، ولكون عملية تخليق البروتين متشابهة في كل من حقيقيّ وطليعيّ النوى فيما يتعلق بالخطوات العامة لذا سيتم فيما يلي شرح التخليق في طليعي النوى مع ملاحظة الفروق الهامة.

الجدول 2.17: العوامل البروتينية المطلوبة لاصطناع عديد الببتيد في طليعات وحقيقيات النوى

مرحلة عديد الببتيد	طليعات النوى	حقيقيات النوى
عوامل البدء	IF-1 IF-2 IF-3	eIF-1 through eIF-10
عوامل التطويل	EF-Tu EF-Ts EF-G	eEF-1α eEF-1β eEF-2
عوامل الإنهاء	RF-1 RF-2	eRF



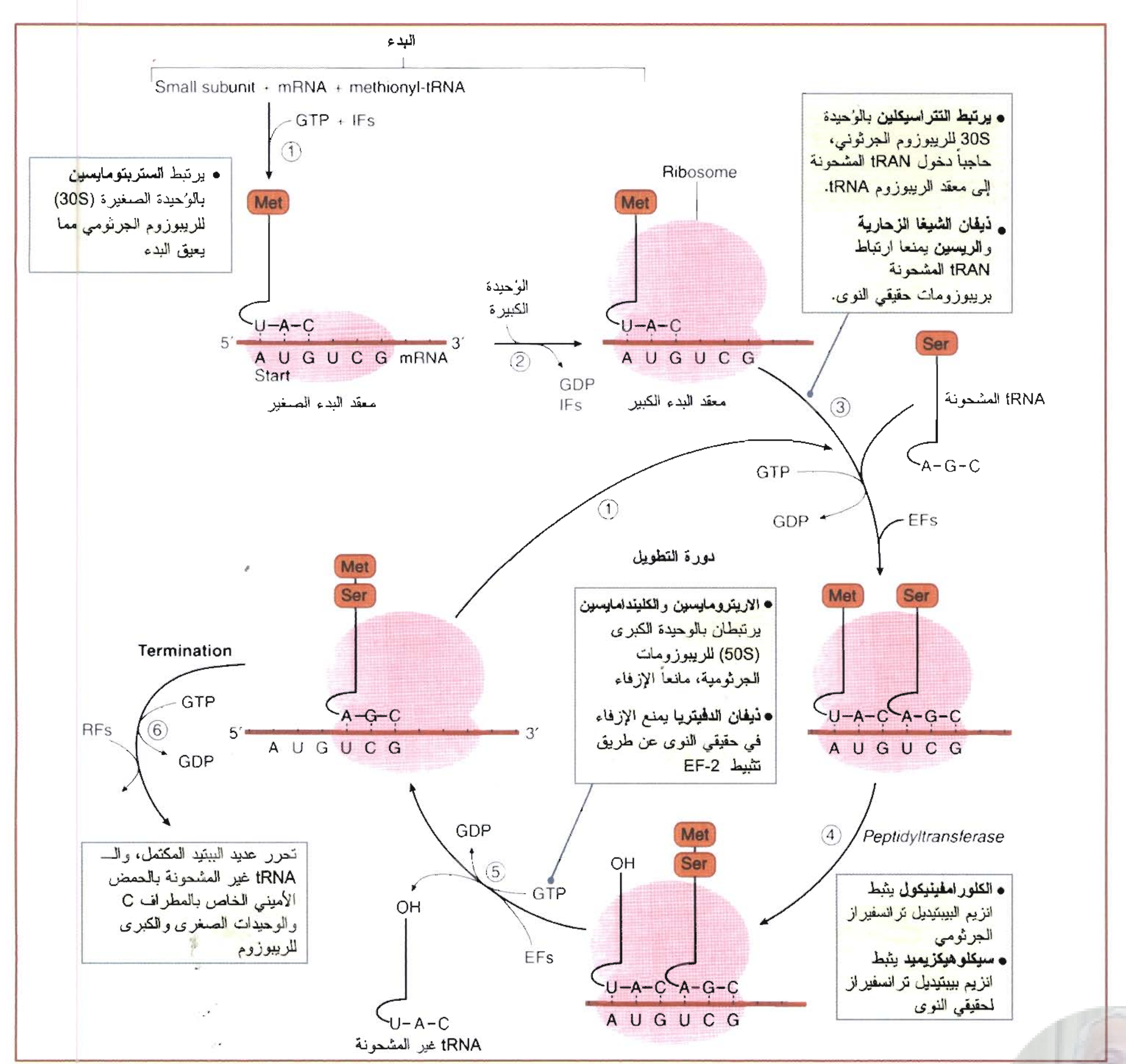
الشكل 10.17: بنية الريبوزومات لطليعي النوى وحقيقي النوى من حيث البروتينات والرنا

إطالة سلسلة عديد الببتيد
Polypeptide Chain Elongation

إنه من الأسهل فهم الأحداث الجارية خلال بدء تخليق السلسلة عن طريق فهم عملية الإطالة أولاً. إن الإطالة هي عملية دورية ثلاثية الخطوات تتضمن إدخال حمض أميني جديد في سلسلة عديد الببتيد المتنامية. يتم تخليق عديد الببتيد بالاتجاه من النهاية الأمينية إلى النهاية الكاربوكسيلية وبالتالي تضاف الحموض الأمينية الجديدة إلى النهاية الكاربوكسيلية لعديد الببتيد المتنامي. تتضمن الإطالة ثلاث خطوات هي ارتباط الحمض أميني-tRNA وتشكيل الرابط الببتيدي وإزفاء translocation معقد حمض أميني وتغير موقعه (الشكل 11.17).

ارتباط حمض أميني-tRNA (المصروف الطاقي = 1 GTP)
Aminoacyl-tRNA Binding (Energy cost = 1GTP)

لا يمكن لمركب حمض أميني- tRNA أن يرتبط إلى أن يتم تشكيل معقد الارتباط الذي يشتمل على عامل الإطالة EF-Tu وGTP (غوانوزين ثلاثي الفوسفات) إن ارتباط ذلك المعقد سوف يؤدي إلى قذف الـ tRNA منزوع الأسيل (deacylated tRNA) من المقر E.



الشكل 11.17: لمحة شاملة عن البدء والتطويل وإنهاء الترجمة، ثم الإشارة إلى تلك الخطوات التي تتأثر بالصادات الحيوية.

تشكيل الرابط الببتيدي (المصروف الطاقي = 0 GTP)

Peptide bond formation (Energy cost = 0 GTP)

يرتبط الأمينوأسيل-tRNA الجديد بالمقر A ويكون مصطفاً مع ببتيديل-tRNA الواقع في المقر P، ويتم هنا تشكيل رابط ببتيدي بفعل إنزيم البيبتيديل ترانسفيراز peptidyl transferase. يحفز فعالية البتيديل ترانسفيراز الرنا الريبازي 23S (23S Ribosomal RNA) الريبوزيم ribosome. إن تشكيل الرابط الببتيدي سوف يصل عديد الببتيد المتنامي بالأمينو أسيل-tRNA الجديد والذي يصبح عندئذٍ ببتيديل-tRNA.

إزفاء البيبتيديل-tRNA (المصروف الطاقي = 1 GTP)

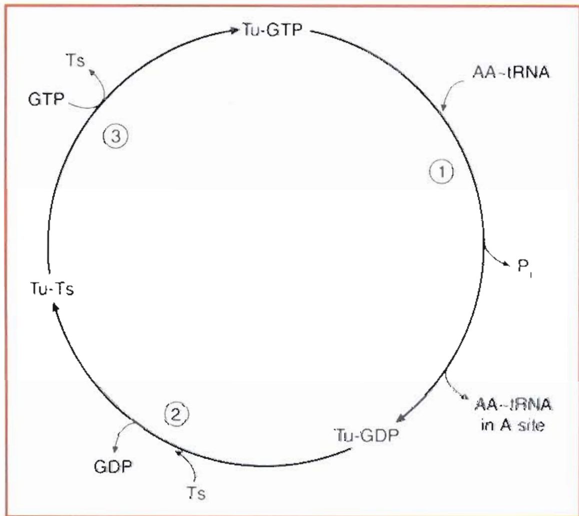
Peptidyl tRNA Translocation (Energy Cost = 1GTP)

يجب أن يكون المقر A شاغراً لاستقبال الأمينوأسيل-tRNA التالي لذا يجب أن ينتقل البيبتيديل-tRNA إلى المقر P. يستخدم عامل الإطالة EF-G جزيئة واحدة من GTP من أجل تحفيز هذه العملية، وينتقل كل من mRNA وببتيديل-tRNA بمقدار رامزة واحدة، وبتنقل البيبتيديل-tRNA المنـــزوعة الأسيلة إلى المقر E.

إن المصروف الطاقي اللازم لإدخال جزيئة واحدة من أمينوأسيل-tRNA إلى البروتين هو 2 GTP، إلا أن المصروف الإجمالي اللازم لإدخال حمض أمينـــي واحد في البروتين هو 4 روابط عالية الطاقة (2 ATP + 2 GTP) وذلك عند الأخذ بعين الاعتبار الطاقة اللازمة لشحن الـــ tRNA.

عند حلمهة GTP أثناء ارتباط الأمينوأسيل-tRNA بالريبوزوم، يتحول معقد EF-Tu-GTP إلى EF-Tu-GDP (غوانوزين ثنائي الفوسفات). إن هذا المعقد هو معقد غير وظيفي ويجب أن يجدد إلى الشكل المرتبط بـــ GTP. يتم تجديد معقد EF-Tu-GDP بفعل EF-Ts (الشكل 12.17). يقوم EF-Ts أولاً بالحلول محل GDP من معقد EF-Tu ليشكل معقد EF-Tu-Ts. ثم تقوم GTP بالحلول مكان Ts في معقد Tu-Ts لتشكيل معقد EF-Tu-GTP الفعال. إن معقدي EF-Tu وEF-Ts يشبهان معقدي eEF-1α وeEF-1β في حقيقي النوى.

يتضمن (الشكل 11.17) بعض الذيفانات toxins والمضادات الحيوية التـــي تخل بتخليق البروتين.



الشكل 12.17: إعادة تشكيل معقد Tu-GTP لحقيقي النوى بواسطة عامل الترجمة Ts. الخطوة 1 يقوم Tu-GTP بربط الأمينوأسيل tRNA بالمقر A للريبوزوم. الخطوة 2 تأخذ Ts مكان GDP من Tu ليتشكل معقد Tu-Ts. الخطوة 3 يستبدل Ts بـــ GTP لتشكيل معقد Tu-GTP.

ابتداء سلسلة عديد الببتيد (طليعي النوى)

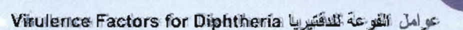
Polypeptide Chain Initiation (Prokaryotic)

يتطلب ابتداء السلسلة اصطفاف الحمض الأمينـــي الأول مع رامزة البدء وارتباط الموحودات لتشكيل الريبوزوم الكامل. ومن الضروري أن يكون الحمض الأمينـــي الأول متموضعاً في المقر P على الريبوزوم ليبقى المقر A متوافراً من أجل ارتباط أمينوأسيل-tRNA جديد. تحدث هذه العملية بمرحلتين: تشكيل معقد البدء 30S وتشكيل معقد الابتداء 70S.

MICROBIOLOGY الميكروبيولوجيا

Virulence Factors for Diphtheria عوامل الفوعة للدفتيريا

حتى تستطيع *Corynebacterium diphtheria* أن تسبب الدفتيريا تحتاج الى إنتاج اثنين من عوامل الفوعة هما عامل الدفتيريا الحبلي diphtheria cord factor وذيفان الدفتيريا. يسمح العامل الحبلي بنمو البكتيريا بشكل مستعمرات ذات تجمعات حبلية الشكل في الطرق التنفسية العلوية. تقوم الذيفانات بالفتك بخلايا المضيف عن طريق التعطيل الدائم لــ EF-2 (إنزيم ناقل translocase) من خلال ADP-ribosylation.

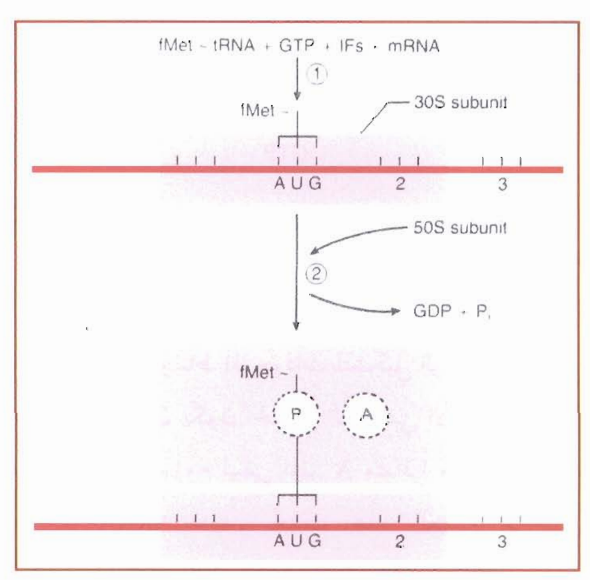


تشكيل معقد البدء 30S (المصروف الطاقي = 1 GTP)

Formation of 30S Initiation Complex (Energy Cost = 1 GTP)

إن الحمض الأمينـــي N-فورميل ميتونين (fMet). هو

الحمض الأميني المكون من قبل AUG الذي هو رامزة البدء في تخليق البروتين. لذا يكون fMet هو الحمض الأميني المشكل للمطراف الأميني N-termina وذلك في ما يقارب جميع البروتينات في طليعيّ النوى، لكن عادة يتم نزعه لاحقاً للترجمة. لدى بدء الترجمة يرتبط كل من tRNA–fMet وmRNA وGTP وعوامل البدء (IF-3, IF-2, IF-1) بالوحدة 30S من الريبوزوم (الشكل 13.17). يحتوي المقر P المستقبلي على fMet-tRNA مصطفة مع الرامزة AUG. إن الاصطفاف الصحيح بين الرامزة AUG والريبوزوم يعود إلى تسلسل خاص (غير مرمز صعداً mRNA يدعى تسلسل *Shine-Dalgarno*. إن هذا التسلسل من أزواج القواعد مع التسلسل المتمم في 16S RNA الموجود ضمن الموجود 30S يقوم بوظيفة التوضع الدقيق للرامزة AUG في المقر P.



الشكل 13.17: بدء سلسلة عديد الببتيد في طليعي النوى. الخطوة 1: ارتباط كل من fMet-tRNA وGTP وثلاثة من Ifs ‏(IF3, IF2, IF1) وmRNA بالموجود 30S يؤدي إلى تشكيل معقد البدء 30S، الخطوة 2: ارتباط الموجود 50S بمعقد البدء 30S تؤدي إلى استكمال عملية البدء.

تشكيل معقد البدء 70S (المصروف الطاقي = 0 GTP)
Formation of 70S Initiation Complex (Energy cost = 0 GTP)

يتم تشكيل معقد الابتداء 70S لدى ارتباط الموجود 50S وحلمهة GTP. معقد البدء هذا هو ريبوزوم كامل يتضمن fMet tRNA في المقر P، متراصفة مع الرامزة AUG في mRNA، ويكون المقر A جاهزاً لاستقبال أمينوأسيل-tRNA التالي.

هناك بادئة tRNA خاصة بالميتيونين الذي يختلف عن الميتيونيل-tRNA الطبيعي وهو يحمل الرمز tRNAf. يتم إنتاج فورميل ميتيونيل tRNA ‏(fMet) انطلاقاً من ميتيونيل-tRNA بواسطة الإنزيم ناقلة الفورميل transformylase الذي يعتمد على N-فورميل تيتراهيدروفولات كمعطٍ للكربون، لا يستطيع Tu أن يشكل معقد ارتباط مع fMet-tRNA، مانعاً إياها بالتالي من الارتباط بالمقر A. إن انفراز الميتيونين في المواضع الداخلية يعتمد على الميتيونيل-tRNA غير المعدل والمرتبط بـ Tu.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الستربتومايسين مقابل الأريثرومايسين Streptomycin vs. Erythromycin
يقوم الستربتومايسين بإحصار الابتداء سلسلة عديد الببتيد في طليعي النوى عن طريق الارتباط بالموجود 30S، كما أنه يسبب قراءة خاطئة misreading أثناء الترجمة. عادة يقتصر على استعماله في السل tuberculosis أو غيره من الإنتانات المقاومة للصادات الحيوية لأن ذلك لأنه قد يسبب فقدان السمع. يمكن استعمال الأريثرومايسين كبديل عنه لأن تأثيراته الجانبية أقل خطورة. يثبط الأريثرومايسين عملية الانتقال الإزفاء translocation بارتباطه بالموجود الريبازي 50S لطليعي النوى.

ابتداء سلسلة عديد الببتيد (في حقيقي النوى)
Polypeptide Chain Initiation (Prokaryotic)

تتبع الكائنات من حقيقيّ النوى عمليات البدء نفسها، لكنها تتطلب عدداً أكبر من البروتينات. يتم تشكيل معقد البدء مع الموجود 40S، لكن عوضا عن تسلسل Shine-Dalgarno الخاص بطليعي النوى تقوم البروتينات الرابطة للقلنسوة cap-binding proteins بالتعرف على قلنسوة الميتيل غوانوزين في mRNA. إضافة إلى ذلك يستخدم ثمة tRNA بادئة نوعية خاصة بالميتيونين، إلا أن ذلك الميتيونين لا يكون بشكل المشتق الفورميلي formylated. تصطف الرامزة AUG مع الميتيونيل-tRNA بواسطة عامل البدء eIF-3 (ترمز "e" إلى eukaryotes). يؤدي ارتباط الموجود 60S إلى إيجاد معقد البدء 80S (انظر الشكل 11.17).

إنهاء سلسلة عديد الببتيد
Polypeptide Chain Termination

إن إنهاء سلسلة عديد الببتيد أقل تعقيداً من الابتداء أو الإطالة حيث لا يوجد ثمة tRNA مرتبطة بالمقر A؛ لا يوجد

أية tRNA تمتلك معاكس رامزة التوقف، عوضاً عن ذلك يقوم معقد عامل تحرر عديد الببتيد مع GTP بالارتباط برامزة التوقف وفصم فعالية إنزيم الببتيديل ترانسفيراز. يؤدي ذلك إلى انتقال سلسلة الببتيد إلى جزيئة ماء محرراً إياه من الريبوزوم (المصروف الطاقي GTP=1). لدى تحرير عديد الببتيد ينفصل الريبوزوم إلى موحوداته ولا يعاد تجمعه حتـــى مرحلة ابتداء السلسلة. يمتلك حقيقيُّ النوى عامل تحرر واحد في حين يمتلك طليعيُّ النوى اثنين من عوامل التحرر.

عديد الريبوزومات Polyribosomes

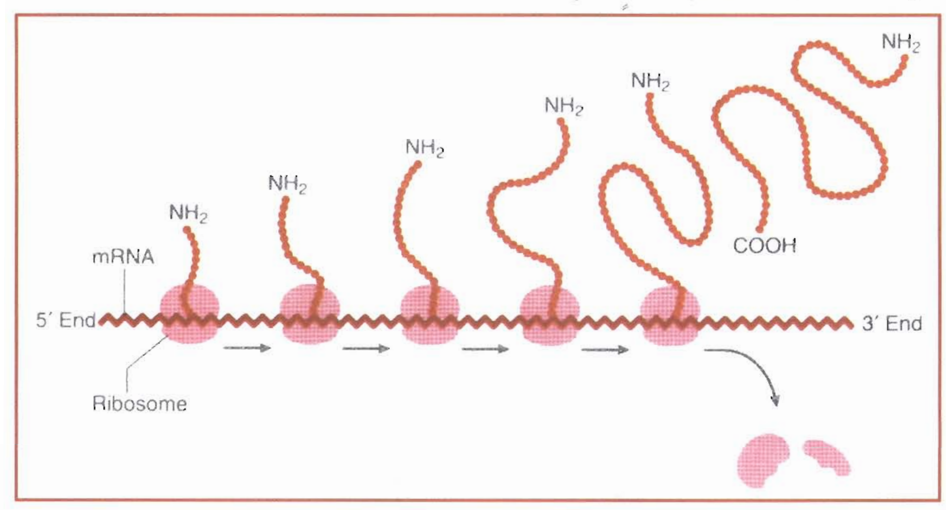
عديد الريبوزومات التـــي تعرف أيضاً باسم بولي زوم *Polysomes* هي mRNA مرتبطة بريبوزومات متعددة. وهذا يحدث عندما تتشكل معقدات بادئة بشكل متتالٍ على الـــ mRNA نفسه (الشكل 14.17). يسمح عديد الريبوزومات بتخليق العديد من الببتيدات بشكل متزامن وعلى جزيئة mRNA واحدة. يشكل كل من طليعيٍّ وحقيقي النوى عديد الريبوزومات.

تعديلات ما بعد الترجمة
Posttranslational Modification

تخضع عديدات الببتيد إلى مجموعة من التعديلات بعد أن تتحرر من الريبوزوم كي تصبح فعالة بيولوجياً.

التشذيب Trimming

غالباً يتم نزع الميثيونين المشكل للمطراف الأمينـــي والحموض الأمينية المشكلة للمطراف الكاربوكسيلي في كل من حقيقي وطليعي النوى.



الشكل 14.17: يتشكل عديد ريبوزوم عندما تستمر الريبوزومات بالبدء باصطناع عديدات الببتيد جديدة مباشرة لدى إتاحة النهاية ′5 لـــ mRNA.

المعالجة الحالّة للبروتين Proteolytic Processing

تقوم إنزيمات حالّة للبروتين Protease متخصصة بتحويل أشكال طليعية precursors مدخرة إلى أشكال فعالة. وهذا ما نشاهده لدى تحويل طلائع الهرمون Prohormone وطلائع الإنزيمات Proenzyme إلى أشكالها الفعالة.

متواليات الإشارة (متواليات الاستهداف)
Signal Sequences (Targeting Sequences

تقوم متواليات متخصصة من الحموض الأمينية بتوجيه البروتينات الجديدة الصنع إلى مواضعها القصائية ultimate، مثل الأغشية الخلوية والعضيات أو الإفراز خارج الخلوي وهي تنتزع بعد ذلك بواسطة بيبتيداز خاصة peptidase (انظر ما يتبع).

ارتباط بالبرينيل Prenylation

ترتبط مجموعات الإيزو برينيل بالسلاسل الجانبية لجزيئات معينة من السيستئين مشكلة مرتكزاً anchor شحمياً لبعض البروتينات.

ارتباط بالغليكوزيل Glycosylation

يضاف واحد أو أكثر من الكاربوهيدرات (السكاكر) أو عديدات السكاريد إلى السلاسل الجانبية في البروتينات لحموض أمينية مفرزة. عند ما ترتبط بالسيرين أو الثريونين تدعى الكاربوهيدرات المرتبطة بـــ O (*O-linked*) وعندما تضـــاف إلى الآزوت الأميدي للاسبـــاراجين يدعى الارتباط

بالرابطة N (*N-linked*) قد يحتوي بروتين على مواضع متعددة لإضافة الغليكوزيل مختلفة الارتباط والبنـــى.

تشكيل روابط ثنائية الكبريت
Formation of disulfide bonds

يحفز إنزيم مصاوغة الروابط ثنائية الكبريت في البروتين Protein disulfide isomerase تشكيل الروابط ثنائية الكبريت بعد تشكيل البنية الثالثية للبروتين. وهذا شائع في البروتينات المفرزة.

ارتباط المجموعات البديلة Prosthetic group attachment

المجموعات البديلة هي تعديلات ما بعد الترجمة، ويتم ارتباطها إما ارتباطاً تساهمياً أو ارتباطاً كارهاً للماء ضمن جيوب محمية.

الفسفرة Phosphorylation

تصبح الكثير من الإنزيمات مفسفرة بشكل عكوس بنتيجة الإشارات الخلوية التـــي تلي ارتباط الهرمونات. إضافة إلى ذلك إن فسفرة السيرين أو كازئين الحليب تؤدي إلى خلق مقرات رابطة للكالسيوم مقدمة مصدر غنياً من الكالسيوم للرضع.

الهدركسلة Hydroxylation

يتشكل كل من الهدروكسي ليزين والهيدروكسي برولين أثناء نضج الكولاجين الوظيفي؛ تتطلب إنزيمات الهيدركسلة وجود حمض الأسكوربـــي كعامل تميم cofactor.

الكربكسلة Carboxylation

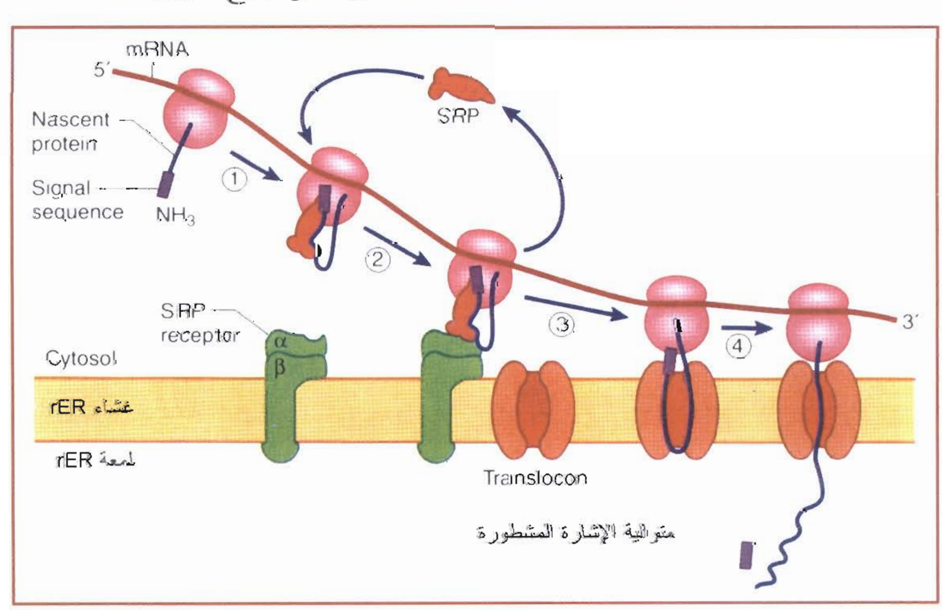
تتطلب الكربكسلة γ لثمالات الحمض الغلوتامي في طليعة الترومبين (البروثرومبين) وجود فيتامين K. تقوم ثمالات الغاما كاربوكسي غلوتامات γ-carboxy glutamate بربط Ca^{++} أثناء شلال تخثر الدم.

الأستلة Acetylation

الكثير من ثمالات الحموض الأمينية في المطراف الأمينـــي مؤستل في بروتينات حقيقيُّ النوى.

التنضيد الخلوي للبروتينات
Cellular Sorting of Proteins

تقوم الخلايا بإنتاج البروتينات المعدة للإفراز وكذلك تلك الخاصة بوظائف العضيات ما دون الخلوية المختلفة. هناك عدة آليات من أجل بلوغ البروتينات غاياتها النهائية: متتاليات



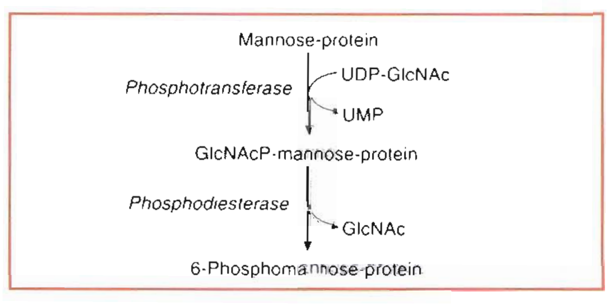
الشكل 15.17: استهداف غرز عديد الببتيد في لمعة الشبكة البطانية الداخلية الخشنة (rER). تقوم متوالية الإشارة بتوجيه ارتباط الريبوزوم بالغشاء، ويمر عديد الببتيد المتنامي من خلال ترانسلوكون إلى اللمعة حيث يتم ارتباطها بالغليكوزيل بهدف زيادة ذوبانيتها.

الإشارة من أجل البروتينات المفرزة والتوسيم tagging بفسفات المانوز من أجل الإنزيمات الليزوزمية (الحالة) وما قبل متتاليات النقل translocase presequence من أجل البروتينات المتقدريـــة mitochondrial ومتتاليات التوضـــع النووي من

البروتينات النووية.

البروتينات المفرزة Secreted Proteins

ثمة متتالية إشارة في المطراف الأميني للبروتينات تقوم بتوجيه عديد الببتيد إلى لمعة الشبكة البطانية الداخلية endoplasmic reticulum (الشكل 15.17). عندما تظهر أو تتعرض متتالية إشارة خلال المراحل الباكرة من تخليق البوليبيتيد، يتم التعرف عليها وربطها من قبل جسيم التعرف، على إشارة الريبوبروتين النووي SRP (Ribonucleoprotein signal recognition particle) الذي يؤدي إلى توقف البلمرة. يقوم جسيم SRP بعد ذلك بتوجيه الريبوزوم إلى مستقبل غشائي على الشبكة البطانية الداخلية ويتم عندها متابعة البلمرة. يتم توجيه عديد الببتيد النامي للمرور من خلال قناة ناقلة translocon channel واقعة في الغشاء الخلوي إلى لمعة الشبكة البطانية الداخلية ويتم بعدها نزع متتالية الإشارة بواسطة الشطر الانزيمي.



الشكل 16.17: يؤدي إضافة المانوز-6-فسفات إلى إنزيم ليزوزين إلى توجيه الانزيم إلى الليزوزوم بدلاً من إفرازه إلى الدم. حدوث خلل بهذه العملية يؤدي إلى مرض I-cell والذي يتصف بظهور الانزيمات الليزوزومية في الدم بدلاً من الليزوزوم

الإنزيمات الليزوزومية Lysosomal Enzymes

توسم الإنزيمات التي غايتها الليزوزوم بإنزيم ناقل للفسفات phosphotransferase enzyme (الشكل 16.17). يتم ذلك بتفاعل خلال خطوتين، ترتبط الفسفات بثمالات المانوز المطرافية للسلاسل القليلة السكاريد oligosaccharides الموجودة في البروتينات السكرية الغنية بالمانوز. يرتبط المانوز-6-فسفات بمستقبل في غشاء غولجي. تقوم الحويصلات vesicles الحاوية على الإنزيمات المرتبطة بالمستقبل بالبرعمة منفصلة عن جهاز غولجي لتتصهر مع الليزوزومات.

البروتينات المتقدرية Mitochondrial proteins

يرمّز مجين المتقدرات إلى عدد قليل فقط من بروتينات المتقدرة. يتم إيفاد بروتينات المتقدرة المصنعة في السيتوبلازما من الجينات النووية عن طريق الإ زفاء بواسطة معقدات إزفاء في غشاء المتقدرات. يجب فك طي البروتينات المتقدرية وإمرارها خلال الغشاء بشكل طاق وحيد كما يجب من ثم إعادة طيها لدى وصولها إلى المطرس matrix.

الباثولوجيا PATHOLOGY

داء الخلايا-I (داء شحمي مخاطي II) I-Cell Disease (Mucolipidosis II)

عندما يكون الإنزيم الناقل للفسفات معوزاً وراثياً، سوف تغيب وسمة المانوز 6-فسفات عن الإنزيمات التي غايتها التوضع في الليزوزوم، وسوف تبقى في الفجوات الإفرازية وتتحرر من ثم إلى المصل. إن هذا سوف يخلق داء ادخارياً في الليزوزومات يترافق بتراكم السفنجوليبيدات والغلوكوز أمينو غليكانات في الليزوزوم. يصاب المرضى بتشوهات هيكلية وتدهور عقلي.

البروتينات النووية Nuclear proteins

تحتوي البروتينات التي غايتها النواة، ومنها الهيستونات، على إشارة توضع نووي Nuclear Localization غنية بالحموض الأمينية ذات الشحنة الإيجابية (Arg و Lys). ثمة بروتين حامل يدعى إمبورتين Importin، يرتبط بالبروتين النووي مشكلاً معقداً ينقل عبر المسام النووية. إن البروتينات النووية (خلافاً لما هو الحال في البروتينات المتقدرية التي يجب إزالة الانطواء قبل إزفائها) تنتقل بينما هي مطوية في هيئتها الفطرية native conformation.

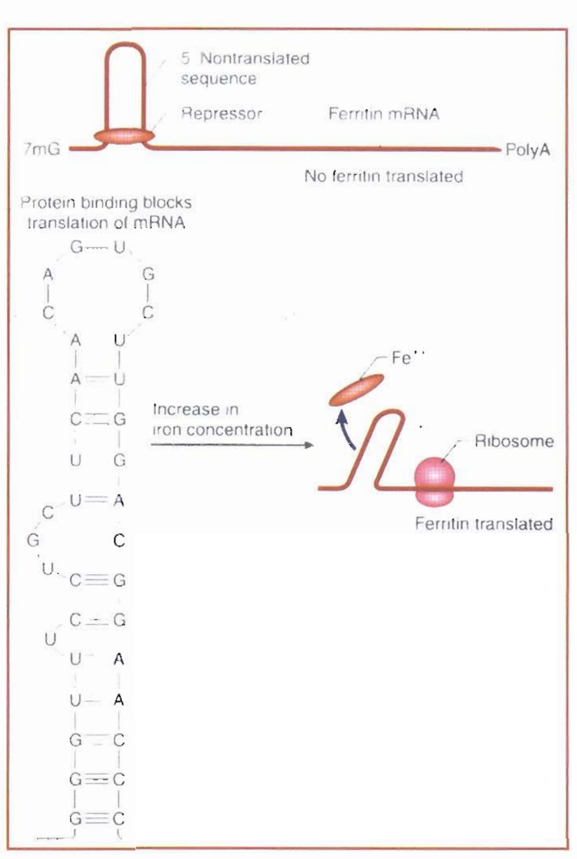
كظم الترجمة Translational Repression

إن ترجمة mRNA لا يتم دائماً بمجرد ظهوره في السيتوبلازما. ثمة بروتينات كاظمة للترجمة تستطيع أن ترتبط ببنى عروية جذعية stem-loop متواجدة بالقرب من النهاية 5′ لـ mRNA، مؤدية إلى منع تشكل معقد الإبتداء.

الفيريتين Ferritin

الفيريتين هو بروتين ادخاري للحديد وهناك حاجة له لدى تواجد الحديد بكميات كبيرة فقط. هناك بروتين كاظم لـ mRNA الخاص بالفيريتين وهو يبقى مرتبطاً بـ mRNA أثناء عوز الحديد (الشكل 17.17). لدى ترميم مستويات الحديد، يرتبط الحديد الفائض بالبروتينات الكاظمة مؤدياً إلى

انفصالها عن mRNA مما يؤدي إلى تخليق الفيريتين بهدف ادخار الفائض من الحديد.



الشكل 17.17: الضبط السلبي لترجمة mRNA الفيريتين. يقوم الكاظم بكظم الـ mRNA إلى أن تؤدي شوارد الحديد إلى نزعه مؤدياً إلى البدء بتخليق الفيريتين.

البيضة غير الملقحة Unfertilized ovum

قبل الإلقاح تكون البيضة مليئة بالريبوزومات، وmRNA اللازمة للبروتينات المرتبطة بالتطور الباكر، ولكنّ mRNA تكون مكظومة لذا لا يوجد عديدات الريبوزومات. لدى الإلقاح تشكل البيضة الملقحة عديدات الريبوزومات من أجل تخليق البروتينات الضرورية.

نقاط رئيسية عن إطالة عديدات الببتيد

- إن إطالة عديد الببتيد هي عملية دورية ثلاثية الخطوات، تشمل ارتباط الحمض الأميني -tRNA الجديد بالريبوزوم، ثم تشكيل الرابط الببتيدي لدى إزاحة عديد الببتيد النامي وربطه بالحمض الأميني الجديد ثم إزفاء الببتيديل -tRNA إلى مقر انتظار ريثما يتم ارتباط أميتو أسيل -tRNA جديد.
- إن إبتداء عديد الببتيد جديد يتطلب عوامل إبتداء خاصة تساهم في التعرف على مقرات في الريبوزوم من أجل الاصطفاف الدقيق لـ mRNA بحيث تقرأ ضمن الإطار الملائم.
- تعدل البروتينات وتنقل إلى مواضع خلوية معينة بعد تحررها من الريبوزومات. إن الراموز الجيني في mRNA هو ما يحدد الإشارات الخاصة من أجل التوضع الخلوي، في حين أن تعديلات ما بعد الترجمة تتم عن طريق الإنزيمات الخلوية.

تدرُّك البروتين
PROTEIN DEGRADATION

العمر النصفي للبروتين Protein Half-Life

تبدي جميع العمليات الخلوية دورتين تقلبيتين هما: دورة تخليق ودورة تدرك. يتم تدرك كل من البروتينات الخلوية وخارج الخلوية لتنتج حموضاً أمينية حرة تكون متوافرة لتخليق بروتينات جديدة. يتم اقتناص البروتينات خارج الخلوية بواسطة الالتقام الداخلي endocytosis حيث يتم تدركها في الليزوزومات، في حين تتبع البروتينات الخلوية سبيلاً مختلفاً: نظام الإيبيكيوتين - بريتوزوم ubiqiutin- protesome.

البروتينات التـــي غايتها التدرك توسم الإيبيكيوتين عن طريق الارتباط التساهمي بالسلاسل الجانبية لليزين. تحدد بنية الحموض الأمينية الموجودة في المطراف الأمينـــي للبروتين مدى سرعة مرسم البروتين بالإيبيكيوتين بعمر نصفي طويل جداً مثل الكريستالينات crystallins الموجودة في عدسة العين، وهذه البروتينات لا تخضع إلى تقلب واضح خلال فترة الحياة. هذه الكريسالينات كانت قد صنعت بشكل رئيسي في الرحم، لذا فإن نصف الكريستالينات في قرنية العين أكبر سناً من الشخص نفسه. بعض البروتينات الأخرى لها نصف عمر مقداره 4 أشهر (مثل الهيموغلوبين) الذي بقياه بقدر الكرية الحمراء. ويمكن أن يكون العمر النصفي قصيراً جداً مثل نازعة كاربوكسيل الأورنتين ornithine carboxylan ذو العمر النصفي له هو 11 دقيقة. يحدث إضافة عديد الإيبيكيوتين poly ubiquitination والذي يزيد من معدل تقلب/تدرك البروتين، بشكل متعاقب حيث يضاف إيبيكيوتين لذلك الموجود أصلاً في البروتين. يدخل بعد ذلك البروتين عديد الإيبيكيوتين ضمن معقد عديد القسيمات له بشكل البرميل ويدعى البروتيازوم proteasome، وهو معقد من نمط البروتياز عديد

التحفيز multicalalytic ويقوم بتقطيع البروتين إلى أجزاء ببتيدية صغيرة تكون عادة بين الببتيدات الثمانية والعشارية octapeptides to decapeptides، وذلك خلال مرورها منه. تقوم من ثم البروتيازات بهضم تلك الأجزاء الببتيدية لتعطي حموضاً أمينية المشكلة، إن الهضم عن طريق البريتازوم هو عملية متطلبة للطاقة خلافاً لما يحدث عن طريق الليزوزومات.

نقاط رئيسية عن تدرك البروتين

- يجب أن تخضع البروتينات للتدرك من أجل أن تحافظ الخلية على ضبطها للوظائف الطبيعية. تقوم البرويتوزومات بوظيفة تدرك تلك البروتينات الموسومة بالإيبوكيوتين، وتستعاد بالتالي الحموض الأمينية من أجل تخليق البوليببتيدات الجديدة.

MOHAMED KHATAB

تأشيب الدنا والتقانة الحيوية

18 Recombinant DNA and Biotechnology

المحتويات

علم الوراثة الحديث

THE NEW GENETICS

إن مفهوم التقانة الحيوية لم يكن موجوداً قبل استخدام إنزيمات الاقتطاع في أوائل 1970 من أجل إنتاج الدنا المأشوب. كان العلم مقتصراً على عزل وتنقية الجزيئات الحيوية، وكان فهمنا لعلم الوراثة البشري يشتق من علم الوراثة المندلية الكلاسيكي. لقد أضحى من الممكن فهم الجينوم البشري بكامله وعلى المستوى الجزيئي بعد أن أصبح من الممكن تداول وسلسلة الدنا. لقد اكتمل الكشف عن التتالي الكامل للجينوم البشري في عام 2003 كونه أحد أهداف مشروع الجينوم البشري. استطاع هذا المشروع الذي استغرق 13 عاماً التعرف على حوالي 20,000 إلى 25,000 من الجينات كما استطاع تحديد التتالي الكامل للدنا البشري. ما زال العمل في الجينوم البشري قائماً في محاولة لفهم وشفاء الأمراض على المستوى الجزيئي.

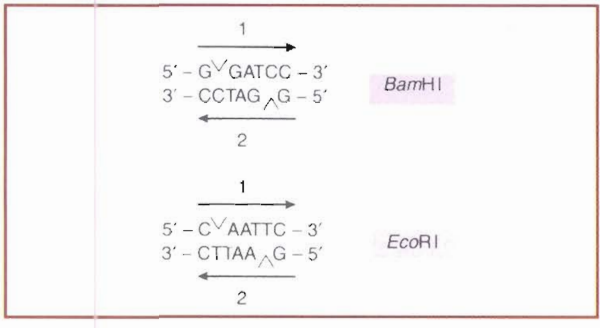
إنزيمات الاقتطاع

RESTRICTION ENZYMES

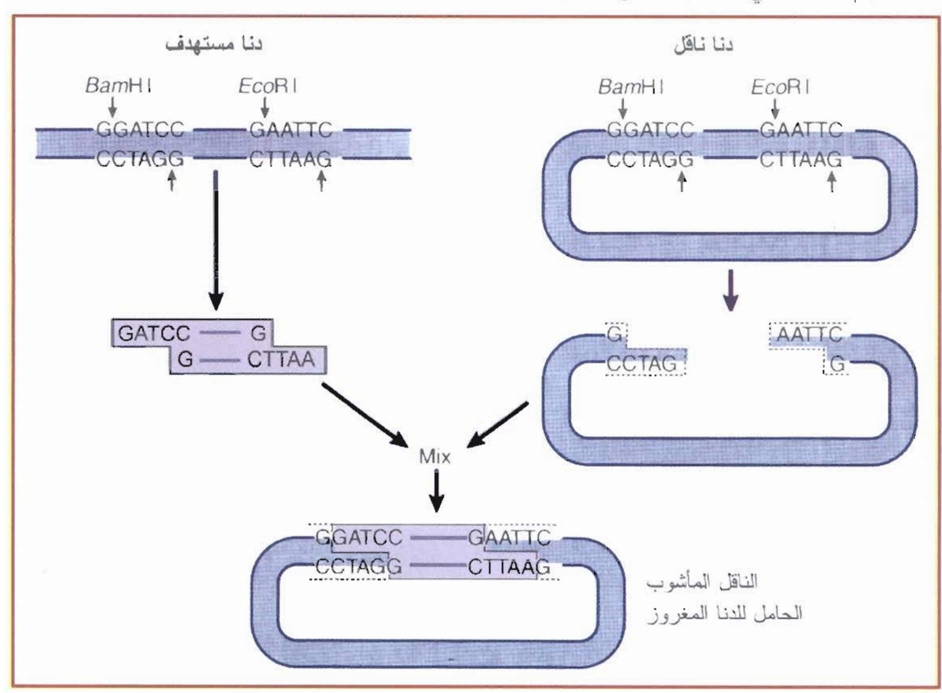
إن اكتشاف إنزيمات الاقتطاع قد مكن من قطع الدنا في مواضع محددة حيث التتالي معروف. إن هذه الإنزيمات ليست إنزيمات هاضمة إنما هي تقوم بوظيفة جهاز مناعي بدائي في طليعي النوى. تتعرف هذه الإنزيمات على مقرات sites محددة في الدنا الغريب مثل البلازميدات والفيروسات التـي تستطيع نقل العدوى للخلية الجرثومية. وبدلاً من شطر الدنا بشكل عشوائي تكون نوعية جدا ًللمقرات التـي تتعرف عليها. تدعى تلك المقرات *بمقرات الاقتطاع restriction sites*، وقد دعيت الإنزيمات كذلك تبعاً لوظيفتها في منع وتقييد الهجوم من قبل الدنا الغريب. إن إنزيمات الاقتطاع هذه تستطيع أن تتعرف على الذات self من غير الذات non-self كما هو الحال في جهاز المناعة البشري، وذلك من خلال التعرف على متيلة الدنا DNA methylation. تقوم الخلية الجرثومية بمتيلة الدنا الخاص بها بعد اصطناعه مباشرةً موفرة حماية له من هجوم إنزيمات الاقتطاع الداخلية. الدنا الغريب لا يكون ممتيلاً مما يؤدي إلى شطره ومن ثم تدركه.

تعمل إنزيمات الاقتطاع من خلال الالتفاف حول جزيئة الدنا. وهي تقرأ الأسس بالتعرف على مجموعاتها الوظيفية التـي تمتد من حلقاتها إلى الثلم الكبير والثلم الصغير (مثل قراءة لغة بريل Braille) يتمتع كل أساس بطبوغرافيا معينة من المجموعات الوظيفية، بحيث يمكن قراءة التتالي دون حاجة إلى فتح الحلزون. يتم التعرف على مقر الاقتطاع عبر بنية السياق المتناظر المميزة (الشكل 18.1). تعمل معظم إنزيمات الاقتطاع

على قطع الدنا بشكل غير متناظر staggered في الطاقين المتعاكسين، وإن كان البعض منها يقوم بالقطع بشكل مستقيم عبر الحلزون (قطع كليل blunt cuts). يؤدي القطع التعثري إلى إنتاج نهايات وحيدة الطاق متتامة، تدعى النهايات الدبقة "Sticky ends". إن النهايات الدبقة هي نهايات ملحمة لاصقة ويمكنها أن يعاد لحمها reanneal لا مع ذاتها فحسب إنما مع جزيئات أخرى من الدنا تدعى *النواقل vectors* وهي التي كانت قد اقتطعت بالأنزيم الاقتطاعي ذاته (الشكل 2.18).



الشكل 1.18: مقرات الاقتطاع ذات السياق المتناظر



الشكل 2.18: الدنا العلاجي المستهدف والدنا الناقل مع إنزيمات الاقتطاع. يمتلك كل من الدنا المستهدف والدنا الناقل نهايات دبقة متممة لبعضها والتي يمكنها أن تعاود الالتحام

تسمى إنزيمات الاقتطاع بحسب مصدرها الجرثومي. مثلاً: *PstI* يتم الحصول عليها من *Providencia Stuartii* ويتم الحصول على *EcoR1* من *Escherichia coli*.

الدنا المأشوب

RECOMBINANT DNA

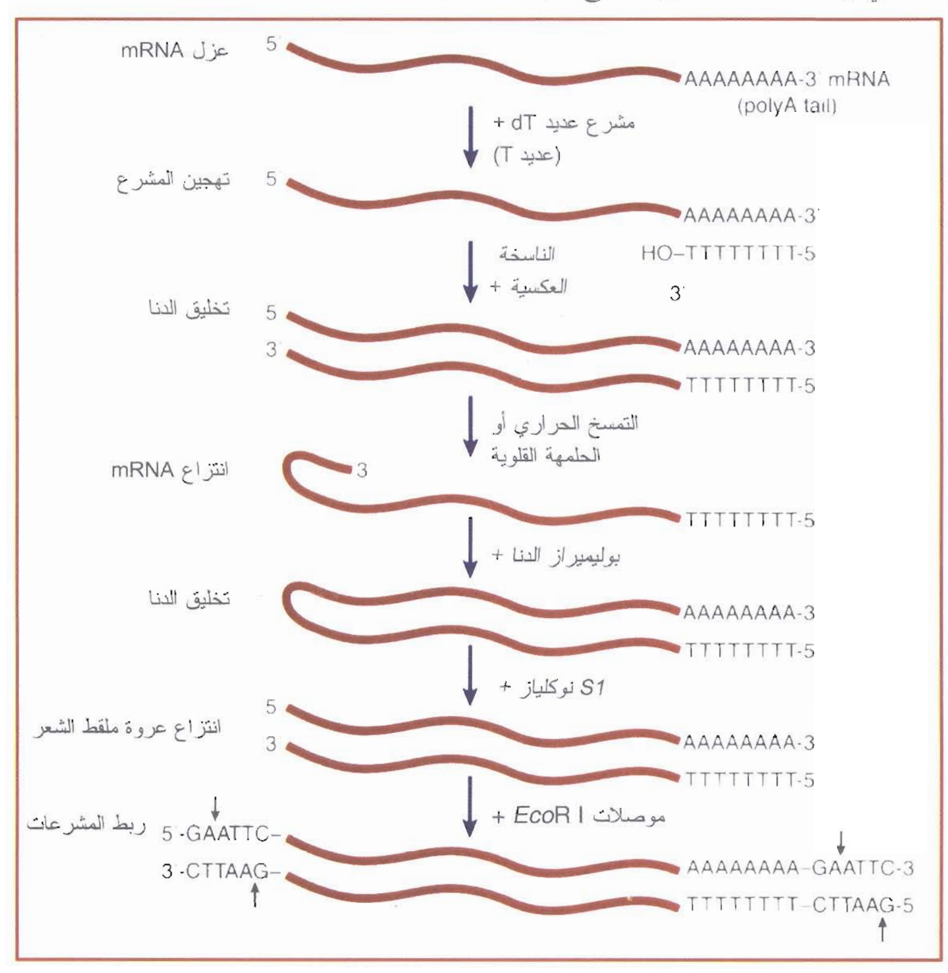
عندما يتم تجميع جزء من دنا ما مع جزء دنا أكبر منه يعمل كحامل له ويدعى *ناقلاً*، يسمى المجموع عندئذ بالدنا المأشوب. قد يكون الدنا المأشوب إما جيناً أو جزءاً من جين أو قد يكون دنا غير مرمز تجب دراسته. إن الدنا المستهدف المدروس غالباً ما يدعى *بالدنا المغرس insert DNA* يتغرز في ثمة ناقل بغية تنسيله، والتنسيل عملية تتضمن تضاعف الناقل في مضيف مثل الجرثوم، أو خلية الخميرة yeast cell أو خلية من خلايا الثدييات. يضخم التنسيل كمية الدنا المغروز بحيث يمكن تحليله. بعد أن يتم تضخيم الناقل، يمكن تحرير الدنا المغروز بواسطة إنزيمات الاقتطاع.

يمكن الحصول على الدنا المغروز من مصدرين مختلفين: mRNA والدنا الجينومي.

الدنا المتمم Complementary DNA

يصنع الدنا المتمم (cDNA) في المختبر انطلاقاً من mRNA (الشكل 3.18). إن cDNA ليس دنا جينومي، حيث أنه ينتج من المعالجة الرنا النووي، على سبيل المثال هو لا يحتوي على

المعازير أو الانترونات. يتم استخدام إنزيم الناسخة العكسية reverse transcriptase (انظر الفصل 15) من أجل تخليق DNA مضاعف الطاق والذي هو نسخة متممة لـ mRNA إن إضافة تتالي موصل linked إلى نهاية ذاك الدنا، والذي يحتوي على مقر اقتطاعي واتباعه بمعالجة بأنزيم اقتطاع سوف يؤدي إلى الحصول على مستحضر cDNA يحتوي على نهايات دبقة ويكون جاهزاً للغرز في ناقل. إن مستحضر الـــ cDNA يمثل الجينات الفعالة المعبر عنها في الخلية أو العضو أو الكائن الكامل أثناء القطف harvesting وهو يدعى مكتبة *cDNA* *cDNA library*.



الشكل 3.18: تحضير cDNA اعتباراً من mRNA. وجود ذيل بولي A على mRNA لحقيقي النوى يسمح بحدوث الاصطناع بدءً ببولي T. إضافة تتالي موصل إلى cDNA يسمح بحدوث الانغراز في الناقل.

دنا الجينوم Genomic DNA

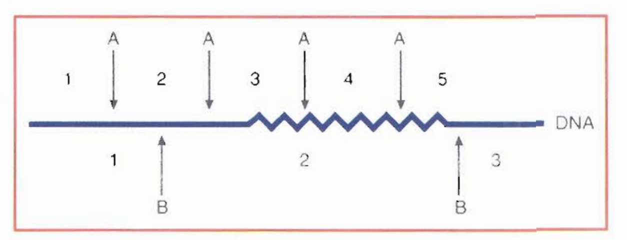
يتم الحصول على مستحضر الدنا الجينومي (كما هو ظاهر من اسمه) بهضم الدنا المستخلص والذي يمثل كامل الجينوم. ولأنَّ إنزيمات الاقتطاع تشطر في مواقع نيكليوتيدية محددة فقط لذا يمكن تقدير مجال القياسات التقديرية للأجزاء الدنوية بطريقة إحصائية. كلما كانت الشدف fragments أكبر كلما ازدادت فرصة إيجاد متتالية جين مستهدف كامل (الشكل 4.18، الجزء 2 من أنزيم الاقتطاع B). إن جميع الأجزاء الناتجة سوف يتم ربطها عن طريق النهايات الدبقة المماثلة بحيث يحتوي الناقل المأشوب على منغرزات تمثل كامل الجينوم. وهذا ما يدعى *بالمكتبة الجينومية Genomic Library* وهي ستتضمن جينات كاملة وDNA غير مرمز وأجزاء من الجينات التـي تم اقتطاعها بإنزيمات الاقتطاع.

نقاط رئيسية عن أنزيمات الاقتطاع والدنا المؤشب

- إنزيمات الاقتطاع هي أندونيوكلياز تعمل في مواضع محددة تحتوي تــتالي سياق متــناظر. وهي عادةً تقوم بالقطع بشكل غير متناظر

بحيث تكون نهايات الدنا مائلة غير متناظرة ولها دائماً التتالي نفسه (حتى لو كانت من عينات دنا مختلفة)، مما يسمح بإعادة لحمها reannealing.

- يمكن غرز أجزاء الدنا في مجين ناقل عن طريق اللحم واللحم وذلك لإنتاج جزيئة يمكنها النمو في مضيف ما وبالتالي يمكن تضخيم ذلك الدنا المأشوب.



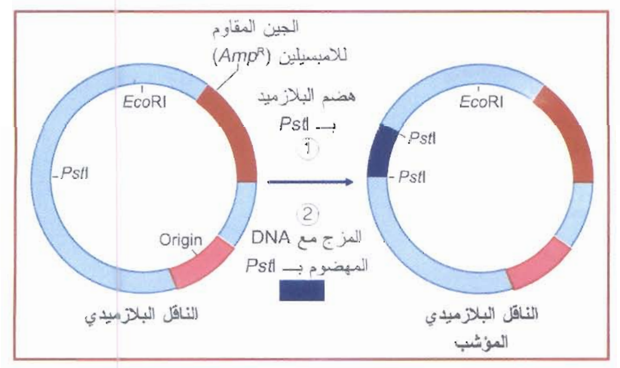
الشكل 4.18: تحضير الدنا الجينومي. الاقتطاع الأكثر تواتراً بواسطة الإنزيم A يؤدي إلى الحصول على شُدَف أصغر. يتم الحصول على المتوالية الهدف بواسطة الإنزيم B والذي يعود إلى الشُدَف الأكبر الناتجة. تحتوي الشُدَفة 2 الناتجة من الإنزيم B المتوالية الهدف.

نواقل الاستنساخ

CLONING VECTORS

إن الناقل الاستنساخي هو جينوم يمكنه تقبل الدنا المستهدف وأن يزيد عدد النسخ من خلال تضاعفه الذاتـــي المستقل. يمكن أن يكون اما بلازميد أو عاثية bacteriophage أو صبغي صنعي للخميرة yeast artificial Chromosome (YAC) عادة يتم اختيار ناقل الاستنساخ حسب اختلاف سعة استيعابه للدنا المغروز.

البلازميدات هي جزيئات دنا صغيرة حلقية، مستقلة عن الكروموزوم وهي عادةً تغزو البكتيريا وتخضع لتضاعف مستقل في خلايا المضيف. من ميزاتها أنها لا تقتل المضيف وفي حال كان البلازميد يحمل جيناً مقاوماً للصادات الحيوية فإنه سينقل هذه الخاصية إلى الجرثوم المضيف، مؤدياً إلى اكتساب ذلك الجرثوم خاصة مقاومة ذاك الصاد الحيوي (الشكل 5.18). تتمتع البلازميدات المستخدمة كنواقل بمنشأ تنسّخ محور modified origin of replication يسمح بتضاعفها داخل المضيف، كما أنها تحتوي على جين مقاوم للصادات الحيوية يضمن أنه عقب المعالجة بجرعة كبيرة من الصاد الحيوي، سوف تحتوي جميع المستعمرات الجرثومية العيوشة Viable على عدة نسخ من البلازميد. كما أنها تحتوي على مقر غرز قابل للاقتطاع بأنزيم اقتطاع معروف وعلى جين مشعر reporter gene ضمن مقر الغرز، يقوم بالتعريف على تلك المستعمرات الجرثومية التـــي حصلت على الدنا المغروز. يمكن للجين المشعر أن يضفي صفة مقاومة الصادات الحيوية أو أن ينتج تفاعلاً لونياً مرئياً بحيث أن كلا الصفتين سوف تضيع في المستعمرات الجرثومية التـــي حصلت على دنا مغروز. البلازميدات تمتلك الحد الأدنـــى من الاستيعاب للدنا المغروز، بحيث أن استطاعتها القصوى هي 5 كيلوأسي 5kilobases (Kb: kilo =1000).



الشكل 5.18: بنية البلازميد، وشكله الخميري (chimeric) المأشوب بعد انغراز الدنا الهدف. يسمح الجين المقاوم للبنسيلين بنمو أي جرثوم مضيف يحتوي على البلازميد بالنمو في وسط يحتوي على الامبسيلين. وجود منشأ التضاعف يسمح تضاعف البلازميد خلال نمو المزارع الجرثومية

العاثية *البكتيريوفاج* هي فيروس جرثومي يتضاعف داخل الخلية ويؤدي إلى قتل المضيف من خلال التحلل lyses، وما يتبع ذلك من انتشار نسل العاثية التـــي ستقوم بنقل الإصابة إلى مضيف آخر. لقد تم هندسة نواقل العاثية لامبدا (λ bacteriophage) وراثياً بحيث تحمل دنا مغروز قياسه من 9 إلى 25 Kb. إنها تحتوي على مقرات اقتطاع على طرفي شدفة حشوية "Stuffer" يستبدل بالدنا المغروز بعد إجراء الهضم بأندونيوكليازات الاقتطاع (الشكل 6.18). إن هذه النواقل، إضافة إلى أنها تتقبل أجزاء أكبر، هي أكثر فاعلية من البلازميدات من حيث إصابة المضيف بالعدوى.

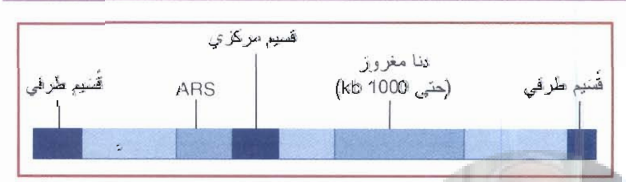
لقد تم تعديل الكروموزومات الصنعية للخميرة وراثياً بحيث تحمل مغروزات حتـــى 1000Kb (الشكل 7.18).

عينة دنا معزولة
λ DNA عاثية
EcoRI site
EcoRI site
50 kb
حلمهة أنزيمية بوساطة اقتطاع النوكلياز الداخلي EcoRI
λ End
λ End
~20 kb
Stuffer fragment
شدفة جينوم الدنا ملتحمة بالأذرع
50 kb
~20 kb مغروز
ليغاز
ليغاز
λ عاثية مُعدية

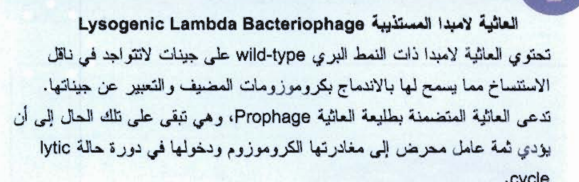
الشكل 6.18: بنية الناقل الباكتيريوماجي (العاثية). يتم نزع شدفة حشوية عن طريق الهضم بواسطة الندوينوكليازات الاقتطاع منتجاً اذرع تتميز بنهايات دبقة ذات متتاليات متممة للدنا الهدف يؤدي مزج المستحضرين ومن ثم معاملتهما بالليغاز وإعادة التجمع التلقائي مع البروتينات الغلافية للفاج إلى الحصول على فاج معدية يمكنها النمو على مزارع جرثوم مضيف.

نقاط رئيسية عن الاستنساخ

- هناك عدة أنماط من نواقل الاستنساخ: البلازميدات التي تنمو بالبكتيريا وتحمل المنغرزات الأصغر؛ العاثية لامبدا λ، Bacteriophage التي تنمو بالبكتيريا مؤدية إلى دمارها؛ والكروموزومات الصنعية للخميرة والتي تستطيع أن تحمل المنغرزات الأكبر.
- يتم هضم كل من الناقل وعينة الدنا بإنزيم الاقتطاع نفسه ومن ثم يعاد تجميعها بحيث يمكن إنماؤها في مضيف؛ تحتوي النواقل على واسمات مختارة بهدف تحديد نواتج التأشيب التي تحتوي على الدنا المغروز المطلوب. إن الحصول على مزرعة نقية للناقل الحامل للدنا المستهدف يسمح بالتضخيم اللا محدود له.



الشكل 7.18: مكونات كروموزوم الخميرة النعي. المعالم النموذجية اللازمة لتضاعف الكروموزوم هي القسيم المركزي والقسيمات الطرفية ومنشأ التضاعف والتي تدعى متوالية التضاعف الذاتي (ARS)



الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

العاثية لامبدا المستذيبة Lysogenic Lambda Bacteriophage

تحتوي العاثية لامبدا ذات النمط البري wild-type على جينات لاتتواجد في ناقل الاستنساخ مما يسمح لها بالاندماج بكروموزومات المضيف والتعبير عن جيناتها. تدعى العاثية المتضمنة بطليعة العاثية Prophage، وهي تبقى على تلك الحال إلى أن يؤدي ثمة عامل محرض إلى مغادرتها الكروموزوم ودخولها في دورة حالة lytic cycle.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

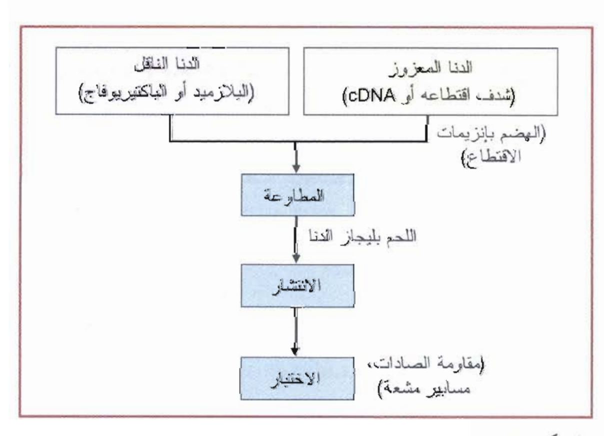
جين ذيفان الدفتيريا Diphtheria Toxin Gene

إن الجين الخاص بذيفان الدفتيريا لا يكون متضمناً في جينوم الدفتيريا *C.diphth-) C eriae)* بل يوجد في جينوم العديد من العاثيات مثل العاثية الوتدية β(β-corynephage) التي تصيبها بالعدوى. إن جين ذيفان الدفتيريا الموجود ضمن طليعة العاثية الوتدية يكون خاضعاً للتنظيم بحيث يعبر عنه في المراحل المتأخرة من دورة حياة البكتيريا.

نظرة شاملة لخطوات استنساخ الدنا
OVERVIEW OF DNA CLONING STEPS

إن هدف الاستنساخ هو تضخيم الدنا المطلوب بحيث يمكن تحليله. إن الخطوات العامة التالية تنطبق على النواقل من البلازميدات والعاثية لامبدا (الشكل 8.18).

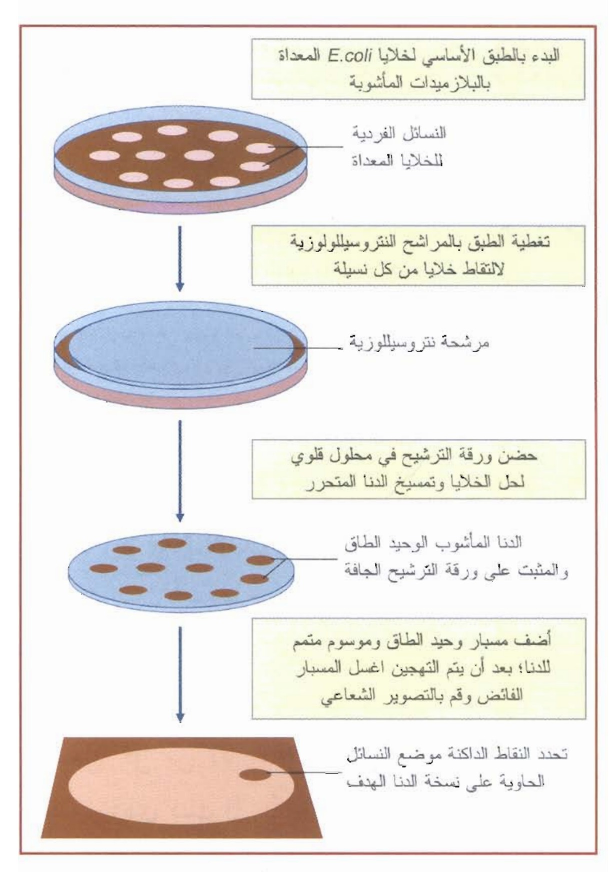
1. يعامل كل من دنا الناقل والدنا المنغرز بإنزيم الاقتطاع نفسه. يؤدي ذلك إلى إنتاج نهايات مقابلة في الدنا المنغرز ودنا الناقل مما يسمح لها بالمطاوعة reanneal فيما بينها.
2. تمزج نواتج الهضم الاقتطاعية لكل من الناقل والدنا المنغرز مما يؤدي إلى عودة مطاوعتها.



الشكل 8.18: لمحة شاملة لإجراءات استنساخ. يتبع غرز الدنا الهدفي انتشار الناقل ومن ثم انتقاء النسيلة المأشوبة من المكتبة.

3. تلحم نهايات الدنا بواسطة ليغاز الدنا DNA ligase، ثم ينشر الناقل في ثمة مضيف (بكتيريا) كان قد عدل مسبقاً لذلك الغرض.

4. بعد اكتمال الانتشار، تشكل مزرعة البكتيريا أو حلالات العاثية لامبدا مكتبة دنا مأشوبة.



الشكل 9.18: استعراف النسيلة التي تحمل الدنا الهدفي. يتم تلطيخ المستعمرات التي تحتوي على الدنا المأشوب بواسطة ورق ترشيح نتروسيلولوزي بحيث تسمح لها بالالتصاق. ويتم تمسيخ الدنا الملتصق أيضاً بعد تحلل الخلايا ومن ثم تهجينه (إعادة مطاوعته) بوساطة مسابير لمتوالية معروفة لاستعراف المستعمرة (أو المستعمرات) التي تحتوي على الدنا الهدفي.

تحري أو مسح المكتبات باستخدام المسابير
Screening Libraries with Probes

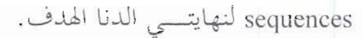
المسبار probe هو عبارة عن قطعة قصيرة من الدنا الموسوم يمتلك تتالياً متمماً للدنا المستهدف المطلوب. يمكن للوسم أن يكون نشيط شعاعياً radioactive، إلا أن المسابير المفلورة fluorescent أصبحت الآن أكثر استعمالاً وذلك يعود إلى كلفة التخلص من النفايات المشعة. يستخدم المسبار لتظهير الدنا الهدف بعد فصله بالتلطيخ blotting. يستخدم التلطيخ الأكثر بساطة للتعرف على ثمة مستعمرة جرثومية تم زرعها من المكتبة على طبق بتري (الشكل 9.18). يتم وضع ورق ترشيح نتروسيللوزي على سطح الطبق بحيث ترتبط كل مستعمرة بورقة الترشيح بنمط خيال مرآتــي. لدى معالجة ورقة الترشيح بحيث يتم حل الخلايا وتمسيخ الدنا denature يمكن عندئذ استخدام مسبار للتعرف على تلك المستعمرات التــي تحتوي على الدنا المتمم للمسبار. يمكن عندئذ الرجوع إلى المستعمرة الأساسية وأخذ عينة منها وزرعها بهدف تضخيم الدنا الهدف. وبشكل مماثل يمكن تطبيق مكتبة العاثية لامبدا على مرج من البكتيريا وهو الذي سيؤدي بالبكتيريا إلى تشكيل لويحات plaques وتحتوي كل لويحة على الدنا المأشوب من جسيم واحد للعاثية. يمكن عندئذ لطرق التلطيخ أن تؤدي إلى التعرف على تلك اللويحات التــي ستزرع بهدف تضخيم الدنا الهدف.

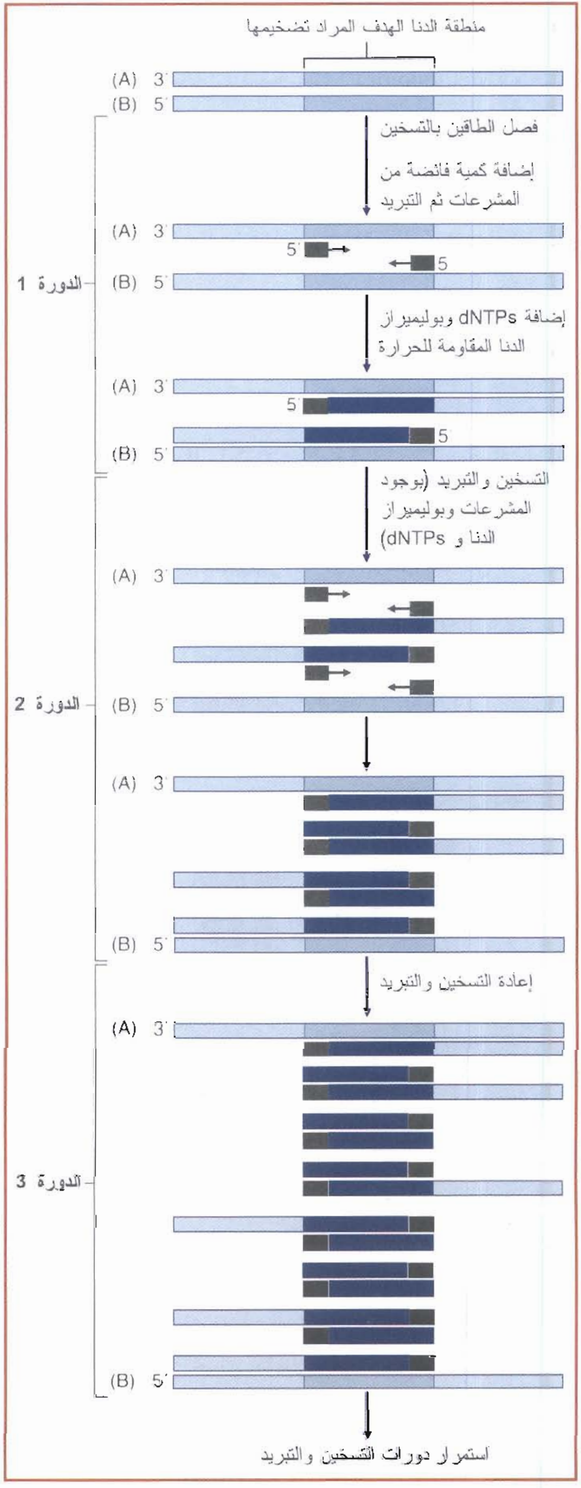
تفاعل البوليميراز السلسلي
Polymerase chain reaction

التفاعل السلسلي للبوليميراز (PCR) (الشكل 10.18) هو طريقة بديلة من أجل تضخيم الدنا في المختبر. وهي لا تعتمد على نشر أي من البكتيريا (من أجل النواقل البلازميدية) أو الفيروسات (للنواقل من العاثية). وهي تعتمد عوضاً عن ذلك على بادئات أو مشرعات قليلات النيكليوتيد oligonucleo-tide primers من أجل إبتداء تخليق الدنا الذي طوله 50 إلى 10,000 أساس والذي يكون مرتبطاً بالمشرعات (الشكل 10.18). وكما تدل التسمية يتم تحقيق التضخيم بدورات متكررة من التخليق بواسطة أنزيم بوليميراز الدنا DNA polymerase يمكن لهذه الطريقة أن تضخم تتالياً محدداً 10^9 ضعفاً بعد 30 دورة فقط وخلال بضع ساعات! إن حساسية المشرعات لمتواليتها المتممة يسمح بتحري متوالية مستهدفة من دنا خلية وحيدة. تستخدم تقنية PCR من أجل بصمة الدنا DNA fingerprinting، والتشخيص السابق للولادة prenatal diagnosis والتنميط النسيجي والكشف المبكر عن العوامل المعدية infectious agents.

تتضمن تقانة PCR تكرار دورات مدة كل منها 4-5 دقائق من التمسخ والاصطناع:

1. يتم تمسخ الدنا حرارياً بوجود فائض كبير من المشرعات primers القصيــرة (20- 25 أساس) والتــي تمثل متواليات


sequences لنهايتـــي الدنا الهدف.



الشكل 10.18: تفاعل البوليميراز السلسلي. تؤدي دورات متكررة من التسخين والتبريد إلى تخليق مراصيف وحيدة الطاق والتي يمكن مطاوعتها على مشرعات لبدء تخليق الدنا. إن كل دورة من التسخين والتبريد تؤدي إلى مضاعفة المتوالية الهدف مما يؤدي إلى إنتاج 10^9 جزيئة بعد حدوث 30 دورة.

2. يسمح للمزيج أن يبرد بشكل معتدل cool ويتم عندئذٍ لحم reanneal المشرعات مع الطيقان المتمسخة في النهاية ′3 للدنا الهدف (مع تذكر بأن تزاوج الأسس المتعاكس يوضع النهاية ′5 للمشرع باتجاه النهاية ′3 للدنا الهدف).
3. تقوم بوليميراز الدنا عندئذٍ بإطالة المشرعات بالاتجاه ′3←′5 ويؤدي ذلك إلى مضاعفة الدنا الهدف.
4. تبدأ دورة جديدة لدى تسخين المزيج من أجل تمسيخ (صهر) الدنا. إن بوليميراز الدنا ثابتة بالحرارة لذا لا حاجة لاستبدالها خلال الدورات المتعاقبة. كل دورة تضاعف كمية المتوالية الهدف.

طريقة الـــ PCR لها ثمة محدودية لكنها تتمتع أيضاً بمزايا أساسية. إحدى المحدوديات الهامة هي أنه يجب أن يكون لدينا بعض المعرفة حول المتوالية الهدف وذلك من أجل إنشاء المشرعات. وإن حساسيتها البالغة تجعلها عرضة لإعطاء نتائج إيجابية كاذبة لدى تلوثها بجزيئة دنا أخرى قد تحتوي على المتوالية الهدف. الميزة الأساسية هي السرعة التـــي يتم فيها تضخيم الدنا. تعتمد هذه الطريقة البسيطة على إنزيم وحيد ثابت وعلى مشرعات صنعية وأقل ما يمكن من العمل لإنتاج منتج نهائي خلال ساعات قليلة فقط مقارنة بطريقة الاستنساخ التـــي تتطلب تحضيراً للنواقل ونشرها.

نقاط رئيسية عن تفاعل البوليميراز السلسلي

- يمكن لتفاعل البوليميراز السلسلي أن يضخم أي متوالية من الدنا التي تكون واقعة بين مشرعتين بواسطة بوليميراز الدنا المقاومة للحرارة وطلائع من النكليوتيدات وفائض من المشرعات.

تحليل الدنا المؤشب
ANALYSIS OF RECOMBINANT DNA

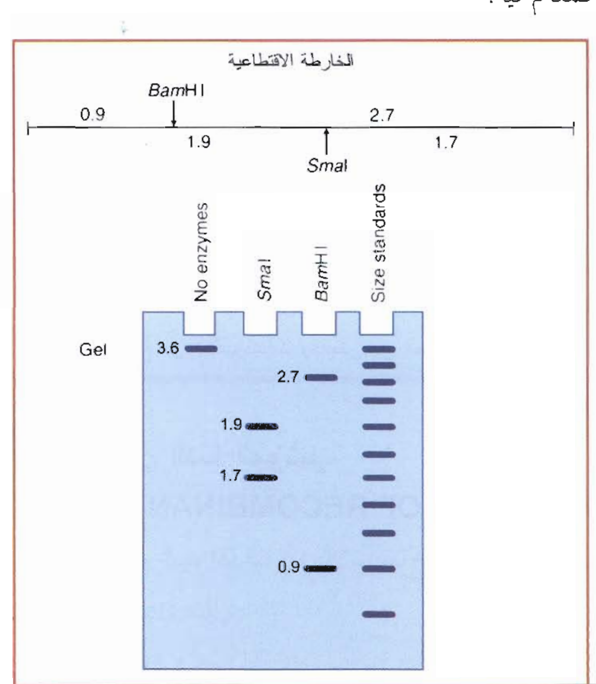
عند تضخيم الدنا الهدف إما بالاستنساخ أو PCR وجبت الإجابة عن الأسئلة التالية:

1. هل هناك معالم يمكنها أن تخلق خارطة للدنا الهدف؟
2. هل هناك معالم يمكنها أن تساعد بالتعرف على الطفرات؟
3. هل هناك معالم يمكنها أن تؤكد أو تنفي الهوية الوراثية genetic identity؟

4. ما هو تتالي الأسس فيها؟

الخرائط الاقتطاعية Restriction Maps

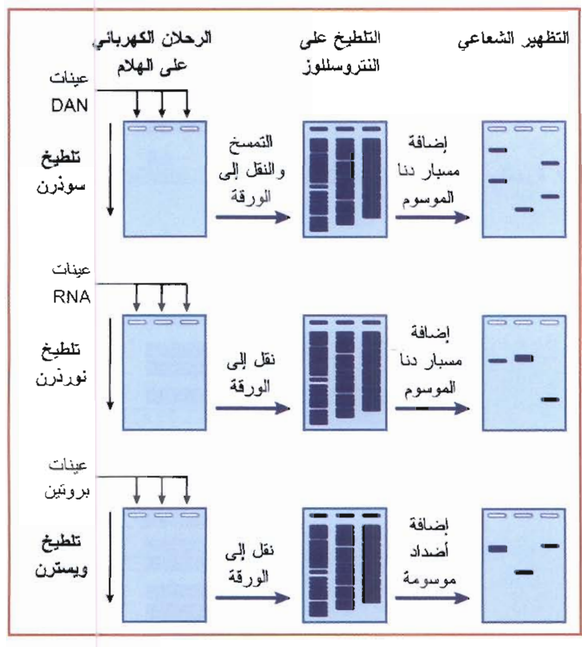
لدى الحصول على الدنا الهدف إما بواسطة الاستنساخ أو PCR، فالمهمة الأولى هي إنشاء خارطة جسمية تدعى *الخارطة الاقتطاعية* (الشكل 11.18). إذا تم هضم الدنا الهدف بعدد من إنزيمات الاقتطاع المختلفة، ومن ثم تم إجراء الرحلان الكهربائي على الهلام فسوف يتم الحصول على عدد مختلف من طراز العصابات أو الأشرطة bands. وحيث أن الدنا سوف تنفصل في الرحلان الكهربائي على الهلام وفقاً لحجمها لذا فإن كل عصابة (شريط) يمثل وزناً جزيئياً محدداً وبالتالي طولاً معيناً. باستنتاج التتالي الصحيح للأجزاء الاقتطاعية المتراكبة overlapping بحيث إن نواتج هضم جميع الإنزيمات الاقتطاعية تؤدي إلى الحصول على أبعاد متسقة مع بعضها وبالتالي يمكن وضع خارطة اقتطاعية. إن معرفة الخارطة الاقتطاعية لدنا هدف سوف يسمح بانتزاع وتحليل أجزاء محددة منه. لذا فإن مقرات الاقتطاع ضمن الدنا الهدف تفيد كمعالم فيه.



الشكل 11.18: تحديد الخارجة الاقتطاعية بالرحلان الكهربائي على الهلام. إن معاملة عينة الدنا بإنزيمين مختلفين ومن ثم فصل ناتج الهضم بالرحلان الكهربائي يسمح باستنساخ المواضع النسبية لمقرات الاقتطاع والبعد فيما بينها

يتم تحليل هضامة إنزيم اقتطاعي بطريقة تدعى تلطيخ سوذرن Southern blotting. هناك عدد من طرائق التلطيخ المختلفة وهي تتشابه بالمنهجيات Methodology وتختلف بشكل أساسي بنمط الجزيئة التـي يتم التحري عنها (الشكل 12.18).

- *Southern blotting* تكشف DNA باستخدام مسابير DNA موسومة.
- *Northern blotting* تكشف RNA باستخدام مسابير DNA موسومة.
- *Western blotting* تكشف البروتينات باستخدام أضداد موسومة.



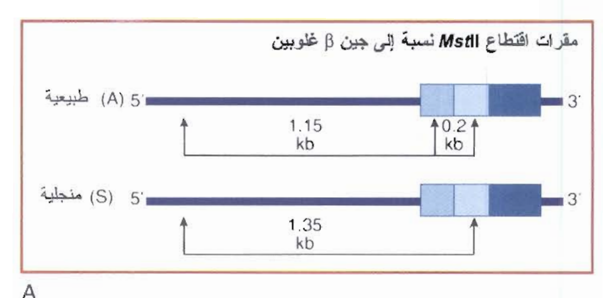
الشكل 12.18: مقارنة طرائق التلطيخ للحموض النووية والبروتينات. توضع الهلامة الحاوية على العينة على مرشحة نتروسللوزية بعد إجراء الرحلان الكهربائي (التلطيخ) مما يؤدي إلى نقل العينة وارتباطها بالمرشحة. يتم بعد ذلك معالجة المرشحة بمسابير الحموض النووية أو الأضداد والتي تحتوي إما على واسم مشع أو مفلور.

تعدد أشكال أطوال الشدف المقتطعة Restriction Fragment Length Polymorphisms

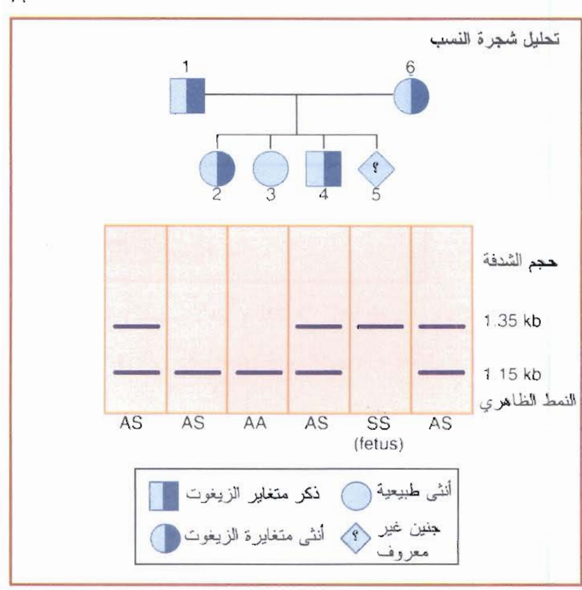
إذا أدت طفرة إلى تغيير مقر اقتطاع في جين، فإن الأنزيم الاقتطاعي لن يتمكن من التعرف على ذلك المقر ولن يتم قطعه خلال الهضم الاقتطاعي. سوف يؤدي ذلك إلى إنتاج شدفة من الدنا أكبر وتحتوي على المقر الطافر. لدى تحليل الهضامة

الاقتطاعية للدنا الظافر بالرحلان الكهربائي على الهلام، سوف تبدي طرازاً مختلفاً عن الطراز الناتج في حال الدنا الطبيعي. وحيث أنه يشار إلى أي تنوع طبيعي (خلافاً للطفرات المؤذية) في ثمة جين للجمهرة نفسها باسم *التعددية الشكلية* لذا فإن ظهور طراز مختلف من الرحلان الكهربائي للشدف الاقتطاعية لجين ما سوف يدعى أيضاً تعدد أشكال أطوال الشدف المقتطعة (RFLP). تحدث معظم التعدديات الشكلية في الانترونات ولا تؤثر على البنية البروتينية للخلية.

هناك نمطان من تعدد الأشكال: نيكليوتيد وحيد وتكرارات ترادفية tandem repeats. يفيد تعدد الأشكال الناجمة عن نيكليوتيد واحد single nucleotide polymorphism (SNPs وتلفظ snips) في كشف الطفرات المؤذية في حين تفيد التكرارات الترادفية في تحديد بصمة الدنا.



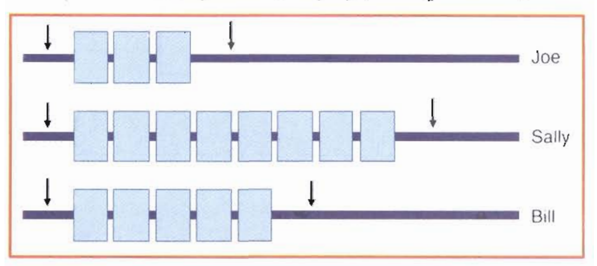
A



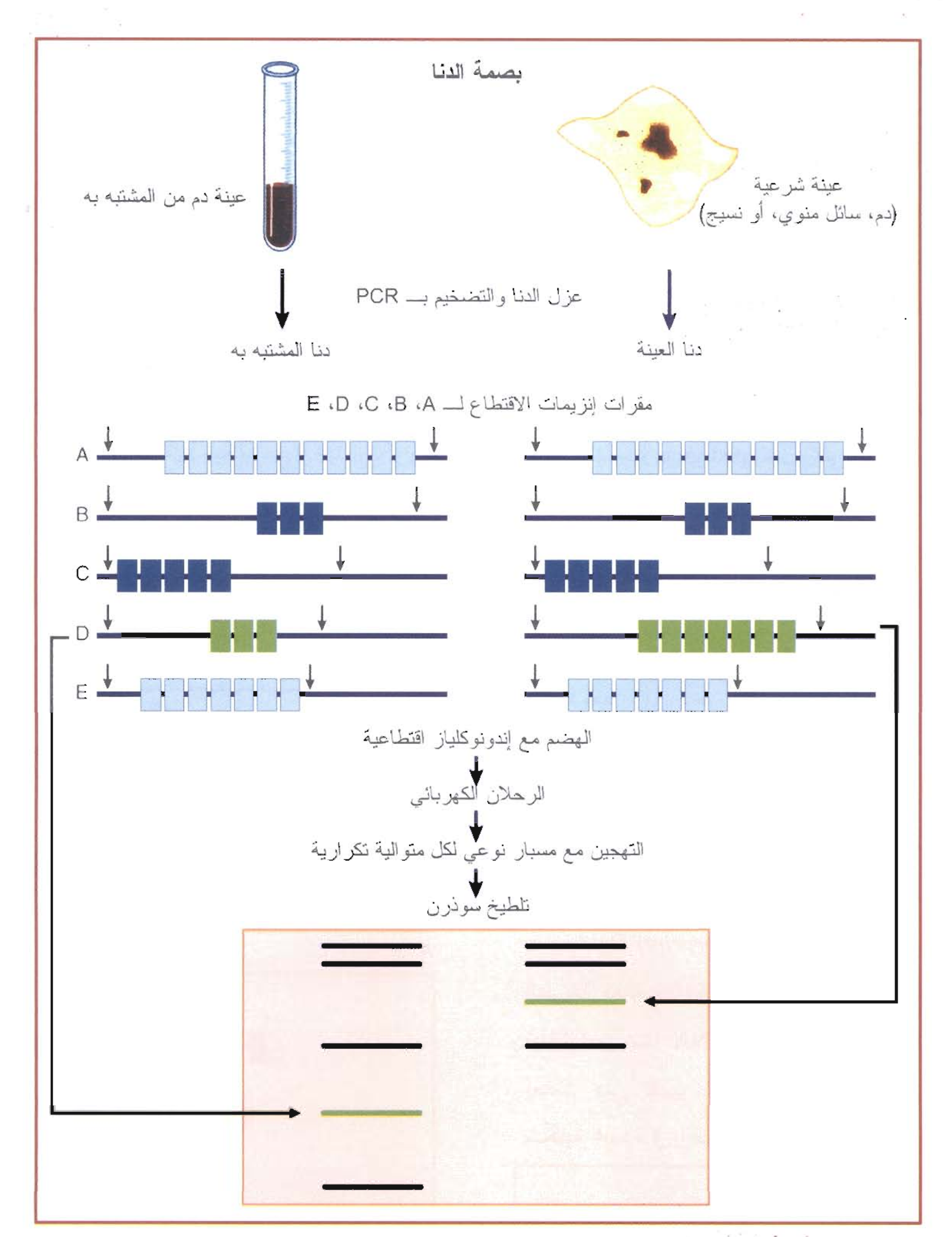
B

الشكل 13.18: تحليل RFLP للخضاب المنجلي. **A** تظهر الخارطة الاقتطاعية لجزء من جين الـβ غلوبين ومتوالية أعلى الاتجاه مجاورة بأن الطفرة المنجلية تؤدي إلى نزع واحد من مقرات الاقتطاع الثلاثة الخاصة بـ *Mst*II اندونوكلياز. وهذا يسمح بتفسير نتائج تلطيخ سوذرن. **B** مقارنة اقتطاع المضامات من كلٍ من أعضاء الأسرة.

- تحدث SNPs في أكثر من 1% من الجينوم البشري، ولكن بما أن حوالي 3% إلى 5% فقط من الجينوم يرّمز البروتينات لذا فإن معظم SNPs تتواجد خارج الجينات. في حال وقعت SNP ضمن ثمة أكسون يمكنها عندئذ أن تمثل طفرة نقطية مؤذية يمكن كشفها على لطاخة سوذرن Southern blot. إن الطفرة المسؤولة عن فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia تقع ضمن مقر الاقتطاع لإنزيم الاقتطاع MstII. عند إجراء تحليل RFLP لمرضى من أسرة مصابة يمكن إنشاء شجرة نسب pedigree تدل على توارث الطفرة (الشكل 13.18).
- يعود تعدد أشكال أطوال الشدف المقتطعة للتكرارات الترادفية إلى وجود متتاليات ثنائية أو ثلاثية النيكليوتيدات (أو أطول) وهي ترتبط ترادفياً مع اختلاف عدد التكرارات من شخص إلى آخر (الشكل 14.18). الدنا التكراري في البشر له تعددية شكلية كبيرة طبقاً *لعدد* النسخ من المتتاليات المتكررة. إن العدد المتنوع من التكرارات الترادفية (VNTRs) يؤدي إلى إنتاج شدف اقتطاعية ذات أطوال مختلفة، يمكن كشفها بتلطيخ سوذرن ويشار إليها على أنها *بصمة DNA (DNA fingerprint)* (الشكل 15.18). إن هذه الطريقة فعالة 100% في استبعاد الهوية الجينية إذا لم يحدث تطابق بين عينة DNA شاهدة وثمة فرد. إلا أن إثبات الهوية يعتمد على تقدير الاحتمال الإحصائي لتكرار ثمة تعددية شكلية محددة في الجمهرة (مثال عدد الإيجابية الكاذبة).



الشكل 14.18: التعددية الشكلية لثلاث أشخاص لمتوالية دنا محددة. يمكن التمييز بين كل من جد، سالي وبيل حسب عدد التكرارات الموجودة في دنا كل منهم. يمثل كل صندوق في الشكل المتوالية السداسية GATTCC. كما تمثل الأسهم مقرات الاقتطاع المتوضعة على أحد جانبي المتواليات التكرارية. نتجت تلك المتواليات الترادفية المتكررة عن التحامات صبغية غير متكافئة وتم بعد ذلك توارثها عبر الأجيال المتعاقبة. حيث أن كل شدفة تمتلك عدد مختلف من التكرارات فهي سوف تهاجر بشكل متباين بالرحلان الكهربائي (انظر الشكل 15-18).



الشكل 15.18: مقارنة بصمة الدنا لمشتبه به وعينة شرعية، يتم تضخيم نواتج الهضم الاقتطاعية (السهم الأعلى) للدنا من كلتا العينتين لإنتاج عينات من مناطق تعددية شكلية محددة (تشير الصناديق بالشكل إلى متواليات تكرارية). إجراء الرحلان الكهربائي للعينات يكشف عن وجود تطابق أو يؤكد البراءة.

سلسلة الدنا DNA Sequencing

يمكن تحديد تتالي أي شدفة من الدنا بطريقة سانغر Sanger dideoxy هذه الطريقة، والتي تم تحويلها إلى طريقة آلية automated لاستخدامها على نطاق واسع في مشروع الجينوم البشري. تعتمد هذه الطريقة على استخدام النيكليوتيدات المنقوصة الأكسجين الثنائي dideoxynucleotides لإعاقة تخليق الدنا باستخدام الدنا المجهول كمرصاف. لدى

وضع النيكليوتيدات الثنائية المنقوصة الأكسجين في أنابيب حضن منفصلة مع بوليميراز الدنا ومشرع وجميع طلائع النيكليوتيدات المنقوصة الأكسجين الأربعة سوف يتم الحصول على شدف ذات أطوال مختلفة تمثل الإعاقة العشوائية لتخليق الدنا في كل نقطة تم فيها غرز النيكليوتيد منقوص لأكسجين الثنائي مكان الطليعة الطبيعي. إن غياب المجموعة الهيدروكسيلية ′3 في نيكلوتيد المطرافي ′3 سوف يمنع استمرار

إطالة الطاق الجديد، ولما كان إدخال الطليعة ثنائية الأكسجين المنقوص مكان الطليعة الطبيعية هي عملية عشوائية لذا سوف يتم الحصول على مزيج من المنتجات ذات الأطوال المختلفة، وفصل كل من أمزجة الحضن بواسطة الرحلان الكهربائي على الهلام سوف يؤدي إلى تنضيد الأجزاء المختلفة من DNA على أساس حجمها وسوف يعطي مجموعة من العصابات التـــي تدل على تتالي النيكليوتيدات حسب توضعها الفيزيائي.

نقاط رئيسية عن تحليل الدنا المؤشب

- يمكن تحليل الدنا المؤشب بتحليل التتالي فيها ومن ثم هضمها مع عدد من إنزيمات الاقتطاع. إن تحليل الهضامة الاقتطاعية باستخدام تلطيخ سوذرن يسمح بحساب المسافات الواقعة بين مقرات الاقتطاع.
- عادة يختلف الأفراد عن بعض فيما يتعلق بطول الشدف الاقتطاعية في الجينوم الخاص بهم ــ التعددات الشكلية للشدف الاقتطاعية قد تنتج عن حدوث طفرات في مقرات الاقتطاع أو عن تبديل في عدد تتالي ارتباط تكراري ترادفي مميز.

MOHAMED KHATAB

المحتويات

المغذيات ومتطلبات الطاقة NUTRIENT AND ENERGY REQUIREMENTS

تُعرف المتطلبات الغذائية من البروتين، الفيتامينات، المعادن، والعناصر الزهيدة، بعبارة: المخصص اليومي المنصوح به recommended daily allowance (RDA). يمثل هذا المخصص اليومي RDA المدخول الغذائي الأمثل من المغذيات التي تحافظ على الصحة. ويختلف المخصص اليومي حسب العمر، الجنس، وزن الجسم، والحالة الفيزيولوجية، ويزداد خلال فترة الحمل والإرضاع وفي عمر الطفولة.

معدل الاستقلاب الأساسي Basal Metabolic Rate

يُعرف معدل الاستقلاب الأساسي BMR بأنه معدل المصروف من الطاقة للشخص في حالة الراحة، لإلغاء التأثير المتغير للفعالية الفيزيائية. يحسب معدل الاستقلاب الأساسي BMR على أنه يعادل تقريباً 60% من مصروف الطاقة اليومي، لذلك يشمل الطاقة المستخدمة في الاستتباب الخلوي الطبيعي للجسم، الوظيفة القلبية، وظيفة الدماغ والوظائف العصبية الأخرى، ونحو ذلك. وهو يرتبط بوزن الجسم حسب المعادلة التالية:

$$\text{BMR (Cal/d)} = 24 \times \text{body weight (kg)}$$

تحدث الزيادة المنفعلة في مصروف الطاقة خلال هضم الطعام. وهذا يشير إلى *التأثير الحراري*، أو ما كان يسمى سابقاً، *الفعل الديناميكي النوعي* للطعام. وهي تعادل حوالي 10% من مصروف expenditure الطاقة اليومي.

يحسب مصروف الطاقة الكلي اليومي من معرفة معدل الاستقلاب الأساسي BMR وعامل النشاط الفيزيائي. وعامل النشاط الفيزيائي هو وظيفة لنوع النشاط للشخص (مثال: 1.3 للحياة الخالية من النشاط، 1.5 للنشاط المعتدل، 1.7 للنشاط المفرط). ويمكن حساب مصروف الطاقة اليومي بضرب هذا العامل بمعدل الاستقلاب الأساسي.

مثال: شخص وزنه 100 كغ ويقوم بمصروف طاقة معتدل، يحسب له معدل الاستقلاب الأساسي:

$$\text{BMR} = 24 \times 100 = 2400 \text{ kcal/day}$$

ومصروف الطاقة = 2400 × 1.5 = 3600 kcal/day

منسب كتلة الجسم Body Mass Index

يستخدم منسب كتلة الجسم (BMI) كمعيار لوزن الجسم الصحي. وهي تفترض التوزع الطبيعي بين النسيج العضلي والشحمي لذلك لن يكون مناسباً للأشخاص الرياضيين.

ويحسب منسب كتلة الجسم BMI كما يلي:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{weight in kg / height in m}^2$$

يعد الجسم ذو وزنٍ صحي إذا كانت قيمة منسب كتلة الجسم ما بين 20 و25، بينما يعد مفرط الوزن إذا كانت

قيمته من 25 إلى 30، وبديناً إذا كانت قيمته من 30 إلى 40. وتعد قيم منسب كتلة الجسم العالية دالة على أوزان بدينة مرضية.

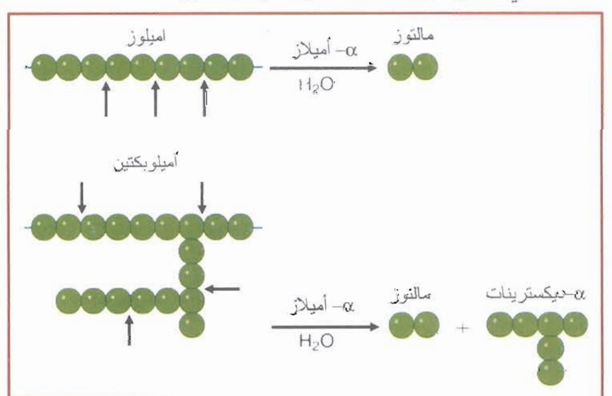
نقاط رئيسية عن متطلبات المغذيات والطاقة

- يمثل معدل الاستقلاب الأساسي BMR مصروف الطاقة لشخص في حالة الراحة ويشمل الطاقة المطلوبة لهضم الطعام، وتسمى بالتأثير الحراري للطعام. يمثل منسب كتلة الجسم BMI النسبة بين الوزن على الطول والتي تشير إلى المراحل المختلفة للسمنة عندما تتجاوز القيمة المرجعية الصحية.

هضم السكريات وامتصاصها

CARBOHYDRATE DIGESTION AND ABSORPTION

لكي يقوم الجسم باستخدام السكريات الغذائية، يجب أن يتم تحويلها بواسطة الهضم إلى أحادية السكاريد. فبالإضافة إلى النشاء، فإن السكريات الغذائية الرئيسية هي ثنائية السكاريد كالسكروز واللاكتوز، وأحادية السكاريد كالفركتوز. أحاديات السكاريد التـــي تنتج من الهضم الكامل للسكريات الغذائية هي الغلوكوز، الغالاكتوز، والفركتوز.



الشكل 1.19: هضم الأميلوز والأميلوبكتين بواسطة إنزيم الأميلاز α

تبدأ عملية الهضم بالأميلاز اللعابـــي، الذي يقوم بعملية الشطر العشوائي للروابط α-1,4 للنشاء. رغم أن هضم النشاء يبدأ في اللعاب، إلاّ أن ألفا-أميلاز α-amylase البنكرياسي يعد أكثر أهمية في الهضم التام للنشاء (الشكل 1.19). يتدرك النشاء أولاً إلى دكسترينات dextrins ومن ثم إلى مزيج من الغلوكوز، مالتوز، والإيزومالتوز (يحتوي على الروابط α-1,6 التـــي لا يمكن هضمها بواسطة الأميلاز).

أنزيمات الديسكاريد (ثنائية السكاريد) الرئيسية المتوضعة على حافة الفرشاة brush border للمعة الأمعاء هي:

- المالتاز ــ تحلمه المالتوز
- السكراز ــ الإيزومالتاز ــ تحلمه السكروز والإيزومالتوز
- اللاكتاز ــ تحلمه اللاكتوز

عندما لا يتم حلمهة اللاكتوز، لا يتم امتصاصه ويعبر إلى الأمعاء الغليظة، حيث تفعل عليه جراثيم النبيت flora المعوي وتقوم بتخميره منتجة كمية كبيرة من غاز ثانـــي أوكسيد الكربون CO_2، غاز الهيدروجين، الميتان، والأحماض العضوية. حيث تقوم الأحماض العضوية بتهييج الأمعاء مؤدية إلى زيادة في حركة الأمعاء. تمتلك جميع هذه النواتج طريقاً واحداً للخروج لذلك فإن الأعراض التـــي تميز عدم تحمل اللاكتوز هي تطبل البطن، النفخة، وفي الحالات الشديدة، يحدث إسهال رغوي. يعد عدم تحمل اللاكتوز أقل شيوعاً في الأوروبيين الشماليين وفي سلالاتهم descendents، وهو أكثر شيوعاً في السلالات الآسيوية، الإفريقية والأمريكية الجنوبية.

علم الأنسجة HISTOLOGY

ديناميكيات حافة الفرشاة Brush Border Dynamics

تتكون حافة الفرشاة غير المتحركة للمعة الأمعاء من سلسلة من العمليات تشبه الأصابع من خلايا امتصاصية سطحية، وتعرف بالزغيبات microvilli. تشارك العديد من الإنزيمات في عملية الهضم والامتصاص وهي تتوضع على سطح هذه الزغيبات. هذا يسمح لنواتج الهضم كالأحماض الدهنية الحرة، الأحماض الأمينية، أحاديات الغليسيريد، بأن تمتص بواسطة الخلايا بدلاً من أن تدخل إلى داخل اللمعة نفسها.

لا يمكن هضم السللوز وعديدات السكاريد الأخرى التـــي تحتوي على الروابط β-1,4 لأن الإنسان لا يملك إنزيم β-1,4 الغلوكوزيداز. وهي تشكل الألياف في غذاء الإنسان. في المراحل المبكرة التـــي تلي وجبة الطعام، تزيد تراكيز أحاديات السكاريد في السوائل المعوية عن تراكيزها في الجسم، لذلك يحدث نقل السكر بشكل منفعل وميسر. في المراحل التالية، ولمعظم عمليات الهضم، يحدث نقل السكر من المعي إلى المجرى الدموي بعكس مدروج التركيز؛ يحدث امتصاص السكريات أولاً بشكل منفعل. يتم نقل الغلوكوز والغالاكتوز من لمعة الأمعاء إلى الخلايا الظهارية بواسطة

مضخة Na^{+}/K^{+}-ATPase. وعندما يزداد تركيز الغلوكوز داخل الخلايا الظهارية، ينتقل إلى الدم بشكلٍ منفعل وميسر. ويتم نقل الفركتوز الموجود بتركيز معتد به significant بعملية الانتشار الميسر.

نقاط رئيسية عن هضم وامتصاص السكريات والشحوم

- يتطلب هضم السكريات إنزيم الأميلاز لتحطيم النشاء إلى ثنائيات السكاريد، التي تحطم فيما **بعد** إلى أحاديات السكاريد؛ تمتص السكريات بشكل عام بعملية النقل الفعال.
- ليتم امتصاص الدهون، يجب أولاً أن يتم استحلابها ومن ثم هضمها بواسطة الإنزيمات إلى أحماض دسمة وأحاديات الغليسيريد: تتشكل ثلاثيات الغليسيريد بعد الامتصاص.

هضم الشحوم وامتصاصها
LIPID DIGESTION AND ABSORPTION

تعد ثلاثيات الغليسيريد، والكوليستيرول والفسفولبيدات الشحوم الغذائية الرئيسية. **تعد** الدهون ذات المصدر النباتـي غير مشبعة، أما الدهون ذات المصدر الحيوانـي فهي مشبعة.

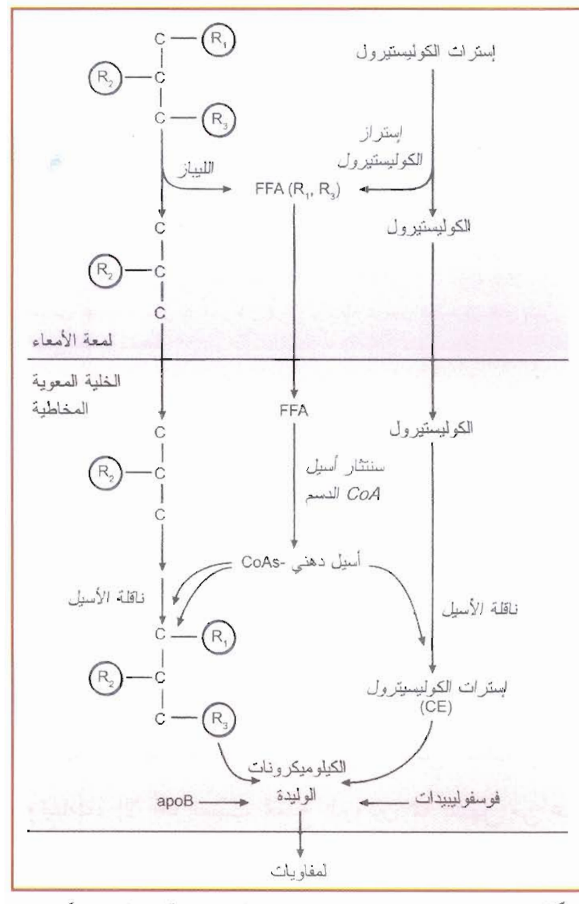
- تكون الدهون المشبعة غالبة في زيت جوز الهند وزيت جوز النخيل، وفي الحيوانات توجد في منتوجات الألبان وفي شحم الخنـزير.
- يوجد الدهون متعددة اللاتشبع polyunsaturated بشكل غالب في زيت فول الصويا وزيت الذرة.
- أما الدهون أحادية اللاتشبع monosaturated، فتوجد بشكل وفير في زيت الزيتون.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

عدم تحمل اللاكتوز الظاهري Apparent Lactose Intolerance

رغم أنه يحدث تناقص في إنزيم اللاكتاز عند المراهقين، إلا أنه يمكن أن يستمر هضم اللاكتوز عند الذين يستهلكون كميات كافية من منتوجات الألبان diary. يؤمن تناول اللاكتوز بشكل ثابت وجود وسط نمو يحافظ على الجراثيم المستخدمة لللاكتوز في المعي.

تزيد عملية استحلاب الشحوم بواسطة الأملاح الصفراوية من مساحة سطح جسيمات الشحوم مؤدية للتآثر مع إنزيمات الليباز المعوي وزيادة معدل هضمها. توجد عدة أنماط من إنزيمات الليباز:



الشكل 2.19: هضم وامتصاص الشحوم الغذائية وتجمع كيلوميكرونات جديدة. إعادة أسترة وضب الكوليستيرول وأحاديات الغليسيريد في الكيلوميكرونات.

- يحلمه إنزيم α-ليباز α-lipase البنكرياسي الارتباطات الإسترية في المواضع 1 و3 في ثلاثيات الغليسيرول. تدخل بعد ذلك الأحماض الدهنية الحرة FFA و2-أحاديات الغليسيريد إلى الخلية المخاطية الظهارية بواسطة الانتشار المنفعل. يتم الحفاظ على مدروج التركيز بإعادة تخليق سريعة لثلاثيات الغليسيرول في الخلية المخاطية (الشكل 2.19).
- يحلمه إنزيم فسفوليباز A_2 الكربون-2 (β) للحمض الدهنـي ليحول الليستين إلى ليزوليسيتين.

التشريـح ANATOMY

إفراز إنزيمات الليباز والصفراء Secretion of Lipases and Bile

يتم إفراز إنزيمات الليباز من البنكرياس والصفراء من الكبد بتنسيق بشكلٍ تشريحي. تتصل القناة الصفراوية مع قناة البنكرياس الرئيسية لتشكل القناة الكبدية البنكرياسية، التي تفرغ في الجزء الثاني من الإثني عشري. يسمح هذا ببدء هضم الدهون مباشرةً في وسط قلوي ملائم في الأمعاء الدقيقة.

• تتحلمه استرات الكوليستيرول إلى الكوليستيرول وأحماض دهنية بوساطة إنزيم الكوليستيرول استيراز.

HISTOLOGY علم الأنسجة

إفراز البيبسين Pepsin Secretion

يتشكل البيبسين من الخلايا المنتجة للإنزيمات، (وتسمى أيضاً بالخلايا الرئيسية) التي تبطن الغدد المعدية. تخزن طلائع البيبسين في الحبيبات الإفرازية القمية بشكل مولد البيبسين غير فعال حتى يتم تحريض إفرازه بواسطة هرمون الغاسترين الذي يتحرر في النسج الضامة للمعدة.

هضم البروتينات وامتصاصها

PROTEIN DIGESTION AND ABSORPTION

لكي يقوم الجسم باستخدام البروتينات القوتية، يجب أن يتم حلمهتها إلى أحماض أمينية جاهزة للامتصاص. تبدأ هذه العملية في المعدة ويساعدها على ذلك الـ pH المنخفضة. رغم أن حموضة المعدة غير مركزة بشكل كافٍ لحلمهة البروتينات، إلا أنها تسبب تمسخ البروتين مما يسهل من عمل إنزيم البيبسين الحال للبروتين. يكون إنزيم البيبسين ذا نوعية واسعة من حيث التأثير، إلا أنه يفضل حلمها الروابط الببتيدية للأحماض الأمينية الأروماتية بالإضافة إلى اللوسين والميتيونين، ليعطي ببتيدات صغيرة وكمية ضئيلة نسبياً من الأحماض الأمينية الحرة. يحدث في الأمعاء الدقيقة تعديل لأحماض المعدة بواسطة عصارة البنكرياس الغنية بالبيكربونات، ومن ثم تهضم الببتيدات بحلمهتها بواسطة إنزيمات البنكرياس البروتيناز القلوية – التربسين والكيموتربسين – وإنزيمات الببتيداز لتتحرر الأحماض الأمينية الحرة. يشطر إنزيم التربسين الطرف الكربوكسيلي للأرجنين والليزين، ويشطر الكيموتربسين الطرف الكربوكسيلي للأحماض الأمينية الأروماتية. يعد إنزيم الببتيداز كاربوكسيببتيداز A من إنزيمات الببتيداز الخارجية التي تشطر الحمض الأميني من النهاية الكاربوكسيلية للببتيد.

يكون امتصاص الأحماض الأمينية من لمعة الأمعاء وتحررها ضمن الدوران البابي معتمداً على الطاقة.

توازن النتروجين، والأحماض الأمينية الأساسية

NITROGEN BALANCE AND ESSENTIAL AMINO ACIDS

تعتمد التغذية بالبروتين على التوازن للأحماض الأمينية التسعة الأساسية (انظر الجدول 1.18). بما أنه لا يتم تخليقها بالجسم، يجب الحصول عليها بالكميات التي يحتاجها الجسم للمحافظة على عملية التقلب المستمر وإعادة التخليق للبروتينات في الجسم. تحدد القيمة البيولوجية لمصدر البروتين بأحماضها الأمينية المحددة limiting، مثلاً. وجود الحمض الأميني الأساسي exential بالكمية الأقل. توجد القيمة البيولوجية الأعلى للبروتين في البيض، لحم البقر، السمك، ومنتوجات الألبان. وبالعكس فإن البروتينات ذات المصدر النباتي (مثل. القمح، الذرة، الأرز، والبقول) تمتلك قيمة بيولوجية قليلة. مثال: لا تحتوي الذرة على الليزين، ولا تحتوي البقول على الميتيونين. تعوض النظم الغذائية التقليدية أعواز هذه الأحماض الأمينية بمشاركتها بالبروتينات النباتية التي تؤمن تكامل الأحماض الأمينية. نذكر على سبيل المثال، الغذاء في أمريكا اللاتينية والمؤلف من الذرة والبقوليات: تكون الذرة معوزة بالليزين والذي يتم دعمه بالبقوليات، وتكون البقوليات معوزة بالميتونين الذي يدعم بالذرة. لذلك تزداد القيمة البيولوجية للنظام الغذائي النباتي غير المكلف.

يعرف توازن النتروجين على أنه كيفية قيام الجسم باستخدام البروتين القوتي. عندما تكون كمية البروتين (النتروجين) المستهلكة مساوية للكمية المفرغة، يكون الجسم في حالة توازن النتروجين.

توازن النتروجين الإيجابي

Positive Nitrogen Balance

يتم استهلاك النتروجين بشكل أكثر من إفراغه في توازن النتروجين الإيجابي. هذا يشير إلى تخليق فاعل لبروتينات جديدة كنتيجة للنمو، كما يشاهد خلال الحمل، ولدى الأطفال في فترة النمو، وفي مرحلة الشفاء من الجروح وفي المخمصة الشديدة.

توازن النتروجين السلبي
Negative Nitrogen Balance

يفرغ النتروجين بشكل أكثر من استهلاكه خلال توازن النتروجين السلبي. خلال فترات المخمصة، يتم تحويل البروتين للحفاظ على تراكيز السكر السوية في الدم. يظهر توازن النتروجين السلبي أيضاً في الأنظمة الغذائية المحددة بشكلٍ اصطناعي، قليلة البروتين، أو مع بروتين منخفض القيمة البيولوجية، وخلال تقويض النسج المتضررة أثناء التئام الجروح الطبيعي التالي للرضوح الجسمية والجراحة، أو الحروق.

مادام استقلاب هياكل الكربون من الأحماض الأمينية لتوليد الطاقة ممكناً، فإن للسكريات القوتية أثر موفر للبروتين.

السغل Marasmus

تعد متلازمة المخمصة هذه عبارة سوء تغذية معمم باستخدام سعرات البروتين. النقص الإجمالي بأغذية الوقود يتميز بضمور الأنسجة كنتيجة لتقويض بروتين العضلات للحصول على الطاقة.

كوارشيوركور Kwashiorkor

تكتنف هذه المتلازمة سوء تغذية البروتين فقط مع وجود كمية كافية من السكريات، ويتميز بحدوث وذمة، آفات جلدية، وخلل وظيفي في الكبد. لا يحدث فيها تقويض للعضلات، ولكن ينقص فيها إنتاج الألبومين من الكبد مما يؤدي إلى حدوث وذمة وبطء في التئام الجروح. يعد هذا المرض أكثر شيوعاً في المناطق التي يكون فيها استخدام السكريات وفيراً واستخدام البروتين محدوداً، وتبين أثر السكريات الموفر لبروتين العضلات.

نقاط رئيسية عن توازن النتروجين والأحماض الأمينية الأساسية

- يهضم البروتين بواسطة البيبتيداز الداخلية endopeptidase والبيبتيداز الخارجية exopeptidase لينتج أحماضاً أمينية لتمتص في المعي الدقيق؛ يشير توازن النتروجين إلى كيفية استخدام الجسم للبروتين.

المغذيات زهيدة المقدار
MICRONUTRIENTS

الفيتامينات الذوابة في الماء
Water-Soluble Vitamins

بشكل عام، تعد الفيتامينات الذوابة في الماء تميمات إنزيمية coenzymes، وبسبب قابليتها للذوبان في الماء، تفرغ بسهولة في البول، وبذلك تمنع من الوصول إلى التراكيز السامة. تشمل هذه الفيتامينات حمض الأسكوربيك ascorbic acid فيتامينات B: البيوتين biotin، الكوبالامين cobalamin، حمض الفوليك folic acid، النياسين niacin، حمض البانتوثينيك pantothenic acid، البيريدوكسين pyridoxine، الريبوفلافين riboflavin، والثيامين thiamine.

الثيامين (فيتامين B_1) Thiamine (Vitamin B_1)

يعد بيروفسفات (ثنائي فسفات) الثيامين thiamine pyrophosphate هو الشكل الفاعل للثيامين. ويعمل على نزع كربوكسيل أكسدي (مثال: معقدات نازعة هيدروجين الحمض الكيتوني-α (α-ketoacid dehydrogenase) وفي سبيل فسفات البنتوز (ناقلة الكيتول) pentose phosphate pathway (transketolase). يحدث عوز الثيامين بشكل مبكر خلال سوء التغذية العام. تسمى متلازمة عوز الثيامين الشائعة التي تشاهد عند الكحوليين باعتلال دماغي فيرنيكي Wernicke's encephalopathy (خرف dementia، ضعف weakness، وشلل paralysis). يسبب عوز الثيامين أيضاً مرضاً يعرف بالبري بري beriberi (بري بري رطب wet beriberi – اعتلال عضلة القلب الاحتقاني congestive cardiomyopathy، بري بري جاف dry beriberi – اعتلال الأعصاب peripheral neuropathy).

الريبوفلافين (فيتامين B_1) Riboflavin (vitamin B_2)

يعد الشكل الفاعل للريبوفلافين هو إما ثنائي نوكليوتيد الفلافين والأدنين FAD أو أحادي نوكليوتيد الفلافين FMN. يعمل كلاهما في تفاعلات الأكسدة الاختزالية (مثال: دورة حمض الستريك، سلسلة النقل الإلكتروني، الإنزيمات

البيروكسية perioxisomal). يحدث عوز الريبوفلافين بسبب حساسيتها للضوء المرئي أو نتيجة لنظام غذائي فقير بمنتوجات الألبان، مثل نظام غذائي نباتـــي صافٍ. يتميز عوز الريبوفلافين بالتهاب اللسان glossitis والتهاب الجلد dermatitis.

الجدول 1.19: الفيتامينات الذوابة في الماء

الفيتامين	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الثيامين (B_1)	تميم عامل لنزع الكربوكسيل التأكسدي، إنزيم ناقلة الكيتول trnsketolase	الحبوب والبقوليات	البري بري (التهاب الأعصاب، تسرع القلب، وذمة)
الريبوفلافين (B_2)	تميم عامل أكسدة واختزال في FAD	منتوجات الألبان، الخضار الورقية الخضراء	التهاب اللسان (نقص في حليمات اللسان)، التهاب الجلد
النياسين (B_3)	تميم عامل أكسدة واختزال في NAD^+ و$NADP^+$	الحبوب، الكبد	البلاغرا (إسهال،التهاب الجلد،خرف)، التهاب اللسان
البيريدكسين (B_6)	تميم عامل لنقل الأمين ونقل الكبريت transsulfuration	القمح، الذرة، الكبد، لحم العجل	عوزه نادر، يسبب فرط الجرعة أعراضاً عصبية
البيوتين (H)	تميم عامل لإنزيمات الكاربوكسيلاز	الكبد، الحليب، مح البيض	التهاب الجلد، غثيان،فقدان شهية
حمض الفوليك (B_9)	تميم عامل لنقل الكربون المفرد	الخضار الورقية الخضراء، الكبد، الحبوب	فقر دم ضخم الأرومة (أكثر شيوعاً عند النساء الحوامل) بدون تنكس عصبي، ذرب، التهاب اللسان
الكوبالامين (B_{12})	تميم عامل لتخليق الميثيونين من الهوموسيستئين،إنزيم موتاز ميتيل مالونيل تميم الإنزيم A	الكبد، الحليب، البيض، اللحم	فقر دم ضخم الأرومة وتنكس عصبي
حمض الأسكوربيك (C)	تميم عامل لتفاعلات إدخال الهيدروكسيل (مثال:الليزين والبرولين في الكولاجين)	الليمون، البطاطا، البندورة، الخضار الخضراء	البثع (هشاشة الأوعية الدموية،ضعف التئام الجروح)
حمض البانتوثينيك (B_5)	نقل مجموعات الأسيل (مكون من تميم الإنزيم A)	البيض، الكبد، الخميرة	لم تحدد في البشر

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسبي، 1997، ص 306

النياسين (فيتامين B_3) *Niacin (Vitamin B_3)*

يعد الشكل الفاعل للنياسين إما ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين NAD أو فسفات ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدنين NADP. يعملان، كما في الريبوفلافين، في تفاعلات الأكسدة الاختزالية (مثال: إنزيمات نازعة الهيدروجين dehydrogenases، التخليق البيولوجي الاختزالي reductive biosynthesis). يحدث عوز النياسين بسبب عوز الأنظمة الغذائية من كلٍ من النياسين والتربتوفان أو في حالات مثل داء هارتناب (خلل استقلاب النيكوتيناميد) Hartnup disease، داء عوز في نقل الحمض الأمينـــي الذي يحدث فيه ضياع للتربتوفان في البول والبراز. رغم أنه يمكن إنتاج النياسين من التربتوفان، إلا انه يؤمن فقط 10% من RDA. ينتج عن عوز النياسين البلاغرا pellagra والتهاب اللسان glossitis. يستخدم النياسين دوائياً لإنقاص تركيز الكوليستيرول في المصل، ولكن بتراكيز متزايدة يمكن أن يؤدي إلى البيغ flushing الناتج عن التوسع في الأوعية.

حمض البانتوثينيك (فيتامين B_5) *Pantothenic acid (Vitamin B_5)*

يعد الشكل الفاعل لحمض البانتوثينيك إما تميم الإنزيم A (coenzyme A) أو بشكل مجموعة ضميمة لبروتين حامل الأسيل في إنزيم سينثاز الحمض الدهنـــي fatty acid synthase. يعمل في دورة حمض السيتريك (سينثاز السيترات citrate synthase) وفي تخليق الدهون. يعد عوز حمض البانتوثينيك نادراً.

البيريدكسين (فيتامين B_6) *Pyridoxine (Vitamin B_6)*

يعد فسفات البيردكسال pyridoxal phosphate الشكل الفاعل للبيريدكسين. يكون فعلها هو الأكثر تشخيصاً بين معظم أنواع الفيتامينات الأخرى:

- تفاعلات نقل الأمين transamination reactions
- إنزيم سينثيتاز الآلانين ALA synthetase
  - نزع كربوكسيل الهيستدين إلى الهيستامين decarboxylation of histidine to histamine
  - نـــزع الأمين من السيرين إلى البيروفات deamination of

serine to pyruvate

- فعل إنزيم فسفوريلاز الغليكوجين glycogen phosphorylase
- تحويل التربتوفان إلى نياسين
- تخليق عدة نواقل عصبية neurotransmitters

يكون نصف البيريدكسين تقريباً مرتبطاً بإنزيم فسفوريلاز غليكوجين العضلات. يحدث عوز البيريدكسين بسبب استخدام الإيزونيازيد isoniazide لمعالجة السل وفي الكحولية alcoholism. يكون عوز البيريدكسين نادراً مسبباً اعتلالاً عصبياً، ولكن فرط الجرعة منه يمكن أن يتسبب أيضاً بأعراض عصبية.

البيوتين (فيتامين H) Biotin (Vitamin H)

يشكل البيوتين التميم الإنزيمي لتفاعلات نزع الكربوكسيل، مثال: إنزيم كربوكسيلاز أستيل التميم الإنزيم A والبيروفات pyruvate and acetyl-Co A carboxylase. الشكل الفاعل للبيوتين يرتبط كمجموعة ضميمية في ارتباط أميدي لطرف الليزين من السلسة للصميم إنزيمي apoenzyme. يكون عوز البيوتين نادراً، مادام يأتـي من نبيت المعي، ولكن يمكن أن يتم إحصار امتصاصها بتناول بياض البيض النيئ الذي يحوي الأفيدين avidin، وهو بروتين رابط للبيوتين. أعراض عوز البيوتين هي التهاب الجلد، الثعلبة alopecia، والحماض اللاكتيكي lactic acidosis.

حمض الفوليك (فيتامين B_9) Folic acid (Vitamin B_9)

الشكل الفاعل لحمض الفوليك هو رباعي هيدروفولات معدلة بإضافة ثمالات الغلوتامات (عديد الغلوتامات polyglutamate) التـي تشكل ذيلاً. وظيفة رباعي هيدروفولات هي نقل الكربون المفرد، (مثال: تخليق الثيميديلات thymidylate). عديد الغلوتامات هوالشكل الذي يبقى محتجزاً في الخلية، مما يؤدي إلى تطاول عمرها النصفي. تخرب الفولات بسهولة بالطبخ (والتعليب). توجد الفولات بالشكل المرتبط بالبولي غلوتامات في الأطعمة ويجب أن يحول إلى أحادي الغلوتامات في الصائم، حيث يتم امتصاصه. يمكن أن يحدث عوز الفولات بالأنظمة الغذائية الفقيرة بالفواكه والخضار وفي الحمل (زيادة الطلب)، السرطان (زيادة الاستخدام)، الداء البطنـي celiac disease (نقص الامتصاص)، والكحولية. تكون أعراض عوز الفولات فقر الدم الضخم الأرومات والسنسنة المشقوقة spina bifida في حال إصابة الأطفال الولدان.

الكوبالامين (فيتامين B_{12}) Cobalamin (Vitamin B_{12})

يعد مركب منقوص أكسجين أدينوزيل الكوبالامين deoxyadenosylcobalamin الشكل الفاعل للكوبالامين. يعمل في نقل الكربون المفرد (مثال: تحويل الهوموسيستئين homocysteine إلى ميثيونين methionine). يملك الكوبالامين أقل RDA من أي فيتامين لأنه يتم حفظه بشكل كبير في الدوران المعوي الكبدي enterohepatic circulation (إفرازه في الصفراء وإعادة امتصاصه من المعي إلى الوريد البابـي الكبدي). يشكل معقداً مع العامل الداخلي intrinsic factor، وهو بروتين سكري في المخاطية المعدية وهو ضروري للامتصاص من المعي. ينقل الكوبالامين في البلازما على الترانسكوبالامين (ناقل الكوبالامين إلى داخل الخلايا) transcobalamin ويحمل إلى الخلايا أو يخزن في الكبد، الذي يحتوي عادةً على مخزون لـ 6 إلى 9 سنوات. يحدث عوز الكوبالامين في التخريب المناعي الذاتـي للخلايا الجدارية في المعدة، مؤدية إلى فقر الدم الوبيل pernicious anemia. الأسباب الأخرى للعوز هي الأنظمة الغذائية النباتية الصافية، التهاب البنكرياس المزمن، الشريطية، وداء التهاب اللفائفي النهائي terminal ileal disease. تكون الأعراض فقر الدم الضخم الأرومات والتنكس العصبـي neurologic degeneration.

حمض الأسكوربيك (فيتامين C)
Ascorbic acid (Vitamin C)

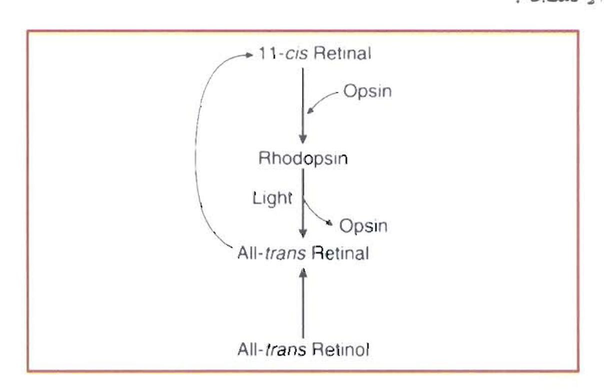
الشكل الفاعل لحمض الأسكوربيك هو الأسكوربات ascorbate (الشكل المختزل). يتم تحويله إلى منـزوع هيدروجين الأسكوربات dehydroascorbate (الشكل المؤكسد) أثناء التفاعل الإنزيمي أو النشاط مضاد التأكسد، ثم

يعود الدورة recycle إلى الأسكوربات بواسطة إنزيم مختزلة منــزوع هيدروجين الأسكوربات dehydroascorbate reductase. تعمل الأسكوربات كتميم عامل cofactor في تفاعلات إدخال الهيدروكسيل hydroxylation ويعمل أيضاً بدور كمضاد تأكسد في الجسم، محافظاً على الفيتامين E بحالة مختزلة ونشطة. يتم تسهيل امتصاص الحديد أيضاً بالأسكوربات. يحدث العوز بسبب أنظمة غذائية ناقصة الخضار والفواكه. تشمل أعراض عوز الأسكوربات البثع scurvy (نزوف في اللثة، ضعف التئام الجروح)، كنتيجة لعوز إدخال الهيدروكسيل إلى الليزين ونقص الروابط المتصالبة cross-linking في الكولاجين. كميات كبيرة (<4 غ/اليوم) من الأسكوربات تتم أكسدتها ببطء إلى الأوكسالات oxalate، والتـــي تتحد مع شوارد الكالسيوم Ca^{++} لتشكل حصيات الأوكسالات.

الفيتامينات الذوابة في الدهن

Fat-Soluble Vitamins

تشكل الفيتامينات الذوابة في الدهن كلاً من الفيتامينات A، D، E، وK. وهي تعمل كهرمونات، تميمات العامل، ومضادات تأكسد (الجدول 2.19). يتم امتصاصها مع الدهون وتنقل في الكيلوميكرونات chylomicrons. نتيجةً لقدرتها على الذوبان في مخازن الدهن في الجسم، تستطيع العديد من الفيتامينات الذوابة في الدهن أن تتراكم إلى مستويات سمية في الأنسجة.



الشكل 3.19: الدورة الإبصارية في الشبكية. الشكل الذي يتحد مع الأوبسين opsin لتشكيل الرودوبسين rhodopsin هو مقرون-11 الريتينال 11-*cis* retinal. عند التعرض للضوء، يتحول مقرون 11 الريتينال إلى الشكل الكلي المفروق trans، الذي أن يعود بالنتيجة إلى الشكل المقرون 11.

الريتينول (فيتامين A) Retinol (Vitamin A)

الشكل الفاعل للفيتامين A هو الريتينول، وحمض الريتينوئيك retinoic acid. تتحلمه β-كاروتين β-carotene في الغذاء لينتج جزيئتين من الريتينال. يمتص الريتينال، يؤستر، وينقل بالكيلوميكرونات إلى الكبد حيث يخزن. ينقل الريتينال من الكبد إلى الأنسجة بواسطة البروتين الرابط للريتينول retinol-binding protein. يتحول الريتينول والريتينال فيما بينهما أثناء الدورة الإبصارية visual cycle (الشكل 3.19). يلعب الريتينول والريتينال دوراً في الأنسجة التوالدية للذكر والأنثى وهو أساسي للخصوبة. يعمل الريتينول أيضاً في النمو الطبيعي للعظام والأسنان. ينتج حمض الريتينوئيك من الريتينال ويعمل كستيروئيد لتفعيل الجينات اللازمة لتمايز الخلايا. ينتج عوز الفيتامين A من سوء امتصاص الدهن ويتطور في الأنظمة الغذائية المعوزة بالأوراق الخضراء والخضار الصفراء. أعراض عوز الفيتامين A هي العشاوة night blindness، تشوهات جلدية، وضعف التئام الجروح. ينتج عن فرط جرعة الفيتامين A ألم في العظام الطويلة، سمية كبدية، وازدياد الضغط داخل القحف intracranial pressure.

علم الأنسجة HISTOLOGY

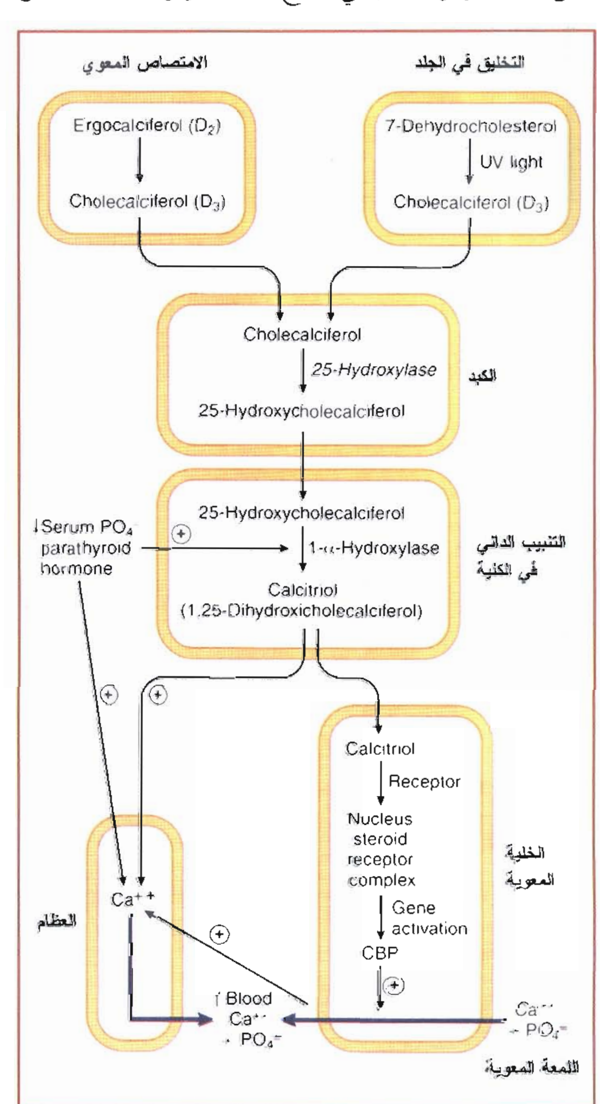
مصدر العامل الداخلي Source of Intrinsic Factor

تقوم الخلايا الجدارية (المعروفة أيضاً بـــ Oxyntic) التي تبطن الغدد المعدية وقاع المعدة باصطناع العامل الداخلي المعدي، كما تقوم الخلايا الجدار بإفراز HCl.

الكالسيتريول (الفيتامين D) Calcitriol (Vitamin D)

الشكل الفاعل للفيتامين D هو هرمون ستيروئيدي، كالسيتريول (1,25 ثنائي هيدروكسي كُوليكالْسيفيرول 1,25 dihydroxycholecalciferol). يحافظ الكالسيتريول على مستويات كافية من الكالسيوم في المصل. ينظم ارتشاف العظم، قبط الكالسيوم من المعي، وإعادة امتصاص الكالسيوم من الرشاحة الكبيبية للكلية. يتحول الفيتامين D، الكوليكالسيفيرول، إلى الكالسيتريول بتفاعلي هدركسلة (شكل 4.19). يتم الحصول عليها أولاً ككوليكالسيفيرول cholecalciferol ممثلاً بشكل إرغوكالسيفيرول ergocalciferol قوتـــي أو 7-منــزوع هيدروجين الكوليستيرول 7-dehydro-

cholesterol في الجلد المعرض لأشعة الشمس. بعد الخضوع لهدركسلة واحدة في الكبد، تتم الهدركسلة الثانية في الكلية لينتج 1,25 ثنائي هيدروكسي كُوليكالْسيفيرول 1,25 dihydroxycholecalciferol (1,25 DHC, calcitriol). عند وجود الهرمون الدريقي parathyroid hormone، ينبه الكالسيتريول تحرك الكالسيوم والفسفات من العظم. يمنع الكالسيوم ارتشاف العظم عندما يرتفع مستوى الكالسيوم في المصل. ينبه الهرمون الدريقي إنتاج الكالسيتريول عندما تنقص



الشكل 4.19: تشكيل الكالسيتريول، الشكل الفاعل للفيتامين D وتأثيره في توازن الكالسيوم. لاحظ أن الدور الأساسي للكالسيتريول هو في تمعدن العظم باستخدام الكالسيوم والفسفور. بالإضافة إلى ذلك، يحافظ الكالسيتريول بالمشاركة مع هرمون PTH على مستويات الكالسيوم في المصل، ضغط الدم، البروتين الرابط للكالسيوم.

مستويات الكالسيوم في المصل. ينتج عوز الفيتامين D عن الفشل الكلوي (أكثر شيوعاً)، سوء امتصاص الدهن، داء تكبد المزمن (فشل في الهدركسلة)، وعدم تعرض كاف لأشعة الشمس. أعراض عوز الفيتامين D هي الرخد rickets (عظام ضعيفة لينة) في الأطفال وتلين العظام osteomalacia (عدم تمعدن العظم) في البالغين. تتميز السمية بالفيتامين D بترسيب الكالسيوم والفسفات في الأنسجة الرخوة، مع تأذي القلب، الأوعية الدموية، والكلى.

التوكوفيرول (الفيتامين E) Tocopherol (Vitamin E)

الأشكال الفاعلة للفيتامين E هي عائلة من التوكوفيرولات teocopherols والتوكوترينولات tocotreinols. يملك α-توكوفيرول α-tocopherol الفعالية البيولوجية الأعلى. يعمل الفيتامين E كمضاد تأكسد لحماية الأحماض الدهنية عديدة اللاتشبع PUFA في الأغشية من الأكسدة. تساعد في منع انحلال الدم الباكر بتثبيت غشاء كريات الدم الحمراء. يحمي الفيتامين E أيضاً ضد أكسدة الأحماض الدهنية عديدة اللاتشبع PUFA في البروتينات الشحمية الخفيضة الكثافة LDL والوضيعة الكثافة VLDL، مما يمنع التهاب الأوعية وتطور التصلب العصيدي atherosclerosis. عوز الفيتامين E ليس شائعاً ويحدث بشكلٍ أولي في متلازمة سوء امتصاص الدهن.

الفيتامين Vitamin K

لا يتطلب تحول الفيتامين K إلى شكل فاعل. يمتص من المعي بشكل ميناكينون menaquinone، الذي ينتج من الجراثيم، أو بشكل فيللوكينون phyloquinone، الموجود في الخضار (يعد الميناكينون الشكل المصنع للفيتامين). يعمل الفيتامين K في الكَرسلة-γ γ-carboxylation لثمالات الغلوتامات في العديد من عوامل التخثر. عندما تكون هذه العوامل مكرسلة في الموقع γ، تستطيع أن تربط الكالسيوم، الذي يكون ضرورياً لعملها في شلال التخثر. يعد عوز الفيتامين K نادراً ولكن يمكن أن ينتج عن المضادات الحيوية واسعة الطيف التي تنقص من المصدر الأولي، في النبيت المعوي. يكون الولدان أكثر عرضة للعوز. الأسباب الأخرى للعوز هي سوء امتصاص الدهن والمعالجة الدوائية بمرققات الدم

الكومارين (عوز نسبـــي نتيجة لزيادة الطلب). أعراض عوز الفيتامين K هي تطاول زمن التجلط.

الجدول 2.19: الفيتامينات الذوابة في الدهن

الفيتامين	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
فيتامين A (ريتينول)	مكونات للأصبغة الإبصارية	الكبد، مح البيض، الخضار الخضراء والصفراء	العشاوة (جفاف الملتحمة)، جلد جاف
فيتامين D (كالسيتريول)	تنظيم استقلاب الكالسيوم والفسفور	لبن مغنى، 7-منزوع هيدروجين الكوليستيرول في الجلد	الرخد (عظام مرنة لينة) في الأطفال، تلين العظام (عدم تمعدن العظام) عند البالغين
فيتامين E (توكوفيرول)	مضاد تأكسد في الأغشية	الزيوت النباتية، كبد، بيض	انحلال كريات الدم الحمراء، خاصةً عند الولدان
فيتامين K	تخليق البروثرومبين وعوامل التجلط (الكرسلة γ للغلوتامات)	نبيت المعي، قرنبيط، مح البيض، كبد	تطاول زمن التخثر، عوزه نادر (المضادات الحيوية الفموية تسبب عوزاً مؤقتاً)

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسبي، ،1997، ص 306

الجدول 3.19: المعادن الرئيسية والكهارل

المعدن	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الكالسيوم	مكون للعظام والأسنان، وظيفة العضلات والأعصاب	منتوجات الألبان، الخضار الورقية، البقوليات	المذل paresthesias (دبابيس وإبر)، استثارية عضلية، معص، كسور عظمية
الفسفور	مكون للعظام والأسنان، فسفتة البروتين وأوسائط الاستقلابية	منتوجات الألبان	العوز نادر، نقص فسفات الدم يؤدي إلى تشوهات هيكلية، ضعف عضلي، زيادة انحلال الدم
المغنزيوم	مكون للعظام والأسنان، تميم عامل للإنزيم	الخضار الورقية الخضراء	استثارية عصبية عضلية، مذل
الصوديوم	حجم البلازما، وظيفة العضلات والأعصاب، هابطة خارج الخلية	ملح الطعام	العوز غير معروف، فرطه يؤدي إلى ارتفاع الضغط عند الأشخاص الحساسين
البوتاسيوم	وظيفة العضلات والأعصاب، هابطة خارج الخلية	الفواكه، الجوز	ضعف عضلي، تخليط عقلي، فرطه يؤدي إلى توقف القلب
الكلوريد	توازن الكهارل والسوائل، سائل المعدة	ملح الطعام	العوز الأولي غير معروف، ينتج العوز الثانوي عن الإسهال والقياء

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسبي، ،1997، ص 306

المعادن والكهارل Minerals and Electrolytes

يعتمد الجسم على معادن، يحصل عليها من الأغذية وذلك لطيف واسع من الوظائف البيولوجية (الجدول 3.19).

الصوديوم والبوتاسيوم Sodium and Potasium

يعد الصوديوم أكثر هابطة وفيرة في السائل *خارج* الخلوي، والبوتاسيوم أكثر هابطة وفيرة في السائل *داخل* الخلوي. يعملان على تنظيم الضغط التناضحي (مثال: حركة الماء بين الأحياز) وصيانة جهد الغشاء المطلوب للانتقال العصبـــي ونشاط العضلات. يمكن أن تستنفد بالتعرق المفرط، والقياء والإسهال، وباستخدام الثيازيد ومدرات البول العروية loop، وزيادة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول.

الكالسيوم Calcium

يملك الكالسيوم مجالاً واسعاً من الوظائف يشمل تشكل العظام والأسنان، انتقال التدفع العصبـــي nerve impulses، تقلص العضلات، تخثر الدم، وانتقال الإشارة داخل الخلية. ينظم بواسطة الكالسيتونين، والكالسيتريول (من الفيتامين D)، والهرمون الدريقي. تنتج أعواز الكالسيوم بشكل عام عن عوز الفيتامين D، نقص مغنـــزيوم الدم (أكثر سبب مرضي شيوعاً)، نقص ألبومين الدم (أكثر سبب غير مرضي شيوعاً)، واستهلاك غير كاف في الغذاء. يمكن أن يخفض القلاء الكالسيوم الشاردي Ca^{++} في المصل بزيادة ربطها بألبومين المصل، وهذا يؤدي إلى التكزز.

الفسفات *Phosphate*

تعد الفسفات أكثر أنيون anion وفير abundant داخل الخلية (يعدّ الكلوريد أكثر أنيون وفير خارج الخلية) وتعمل بشكل أولي كشاردة مضادة للكالسيوم Ca^{++} في التمعدن ومجموعة وظيفية قابلة للانتقال على ثلاثي فسفات النكليوتيد. وهي أيضاً دارئة هامة في الدم. السبب الأكثر شيوعاً لاستنفاد الفسفات هو القلاء.

المغنـــزيوم *Magnesium*

يعمل المغنـــزيوم في بنيان العظم، انتقال التدفع العصبـــي، تقلص العضلات، تنظيم الكالسيوم (تخليق الدريقة وتحريره)، وكتميم عامل للإنزيم، خاصةً لإنزيم الأتباز ATPase. يمكن أن تستنفد بتأثير مدرات البول وفي الكحولية كنتيجة للإفراغ الكلوي.

العناصر الزهيدة المقدار Trace Elements

معظم العناصر الزهيدة المقدار هي معادن والتـــي تكون متطلبة في الغذاء، حيث أنها تلعب دوراً في وظيفة العديد من البروتينات (الجدول 4.19). تكون معظم العناصر الزهيدة المقدار سامة إذا كانت أعلى من جرعة زهيدة. لمنع هذه التفاعلات الجانبية غير المرغوبة، ترتبط معظم المعادن مع البروتينات.

الجدول 4.19: المعادن الزهيدة المقدار

المعدن	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الحديد	مكون للهيم، بروتينات كبريت الحديد	اللحم الأحمر، كبد، بيض	فقر دم، فرطه يؤدي إلى داء ترسب الأصبغة الدموية hemochromatosis
الزنك	تميم عامل للإنزيمات	لحم، كبد، بيض	قصور الغدد التناسلية، اختلال في النمو، التئام الجروح، حاسة الشم والذوق
الكروم	مكون لعامل تحمل الغلوكوز (من الخميرة) يعمل مع الإنسولين	الجبن، الحبوب، الجوز، الخميرة	ضعف تحمل الغلوكوز فقر الدم
النحاس	مكون لإنزيمات الأكسيداز	الكبد	تسمم درقي، دراق
اليود	مكون لهرمونات الدرقية	ملح ميودن، أطعمة البحر	العوز غير معروف
المنغنيز	تميم عامل للإنزيمات، خاصةً لديسموتاز فوق الأكسيد	الأغذية النباتية، الشاي	بيروكسيداز الغلوتاثيون مختزل، داء كيشان
السيلينيوم	مكون لإنزيم بيروكسيداز الغلوتاثيون بشكل سيلينيوميثيونين	كبد	Keshan disease

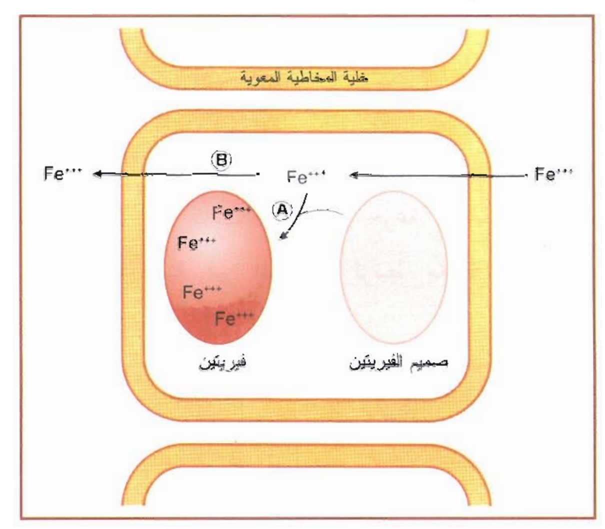
أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسبي، 1997، ص 306

الحديد *Iron*

بما أن فرط الحديد هو سام، لذا ينظم قبط الحديد من الأمعاء بإحكام. وينجز هذا بتنظيم كمية البروتين الرابط للحديد صميم الفيريتين apoferritin (يسمى بالفيريتين ferritin عندما يربط الحديد) الذي يتخلق في المخاطية المعوية. يحبس الفريتين الحديد الزائد من مجرى الدم بربط أكثر من 4000 جزيئة من الحديد لكل جزيئة فيريتين (الشكل 5.19). أثناء نفاد الحديد، ينقص تخليق الأبوفيريتين، محرراً حديداً أكثر داخل مجرى الدم. الحديد المرتبط بالفيريتين والذي لا يستخدم يتم التخلص منه بالفصل الطبيعي shedding للخلايا المخاطية. ويعد التخلص من خلايا المخاطية المعوية الآلية الوحيدة للتخلص من الحديد في الجسم. يخلص الحيض الطبيعي بعض مخازن الجسم عند النساء السابقة للإياس؛ آليات أخرى لإنقاص فرط الحديد هي التبرع بالدم والنـــزف الخفي (مثال: من القرحة). يخزن الحديد في الكبد بشكل فيريتين أو هيموسيديرين (فيريتين متمسخ والذي يشبع بالحديد)، وفرط الهيموسيديرين في النسج يكون ساماً (داء هيموسيديرينـــي hemosiderosis).

ينتقل الحديد في مجرى الدم بواسطة بروتين المصل الترانسفيرين. تربط كل جزيئة ترانسفيرين جزيئتين من الحديد. يتكون حوالي ثلث تجميعة الترانسفيرين بشكل طبيعي مشبعة في البلازما. بما أن الشكل المؤكسد من الحديد (فيريك Fe^{3+}) هو الذي يرتبط مع الترانسفيرين، لذا يقوم إنزيم المصل، الفيروكسيداز ferroxidase (سيرولوبلازمين ceruloplasmin)، بأكسدة أي حديد وبالتالي يمكّن من نقله. يعمل الحديد كمكون للهيم، وبشكل حديد غيـــر مرتبط بالهيم في سلسلة

النقل الإلكتروني، وبشكل تميم العامل للإنزيمات (مثال: الكاتالاز catalase). يمكن أن ينتج عوز الحديد بالمدخول غير الكافي، الفقدان المزمن للدم (عادةً يكون خفياً)، أو حيضاً مفرطاً. العرض الأبكر لعوز الحديد هو فقر الدم.



الشكل 5.19: تخزين الفريتين في المخاطية المعوية. **A**، مخازن الجسم من الحديد تكون كافية: يرتبط الأبوفريتين مع الحديد لتخزينه. **B**، نفاد مخازن الجسم من الحديد: ينخفض تركيز الأبوفيريتين مما يسمح للحديد بالمرور إلى مجرى الدم.

الزنك *Zinc*

يعمل الزنك كتميم عامل للإنزيمات الفلزية metalloenzymes مثل إنزيم ديسموتاز فوق الأكسيد superoxide dismutase، الكولاجيناز collagenase، ونازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase. يملك الزنك دوراً هاماً أيضاً في الإنطاف spermatogenesis وفي النمو عند الأطفال. يحدث العوز بسبب المدخول غير الكافي، الكحولية، الإسهال المزمن، وفي المرض الالتهابي. تشمل أعراض عوز الزنك ضعف التئام الجروح، قصور الغدد التناسلية hypogonadism، واعتلال النمو.

النحاس *Copper*

يعمل النحاس كتميم عامل للإنزيمات الفلزية مثل الفيروكسيداز ferroxidase (سيرولوبلازمين)، الليزيل lysyl ديسموتاز فوق الأكسيد superoxide dismutase (إنزيم مضاد تأكسد)، التيروزيناز tyrosinase (تخليق الميلانين)، والأكسيداز oxidase (الروابط المتصالبة cross-links للكولاجين)، أكسيداز السيتوكروم C cytochrome C oxidase، وإنزيمات الأكسيداز الأخرى. ينقل النحاس على بروتين المصل السيرولوبلازمين. تنتج أعواز النحاس عادةً عن التغذية المقتصرة بشكل كامل على الحقن parenteral . يتميز داء ويلسون Wilson's disease بفرط النحاس، ناتج عن إفراز معيب في الصفراء يعاني المرضى من الذهان dementia وتوضع النحاس في (حلقات قيصر-فلايشر Kayser-Fleisher rings).

اليود *Iodine*

يعمل اليود في تخليق هرمونات الدرقية. تنتج أعوازها بالمدخول غير الكافي وتتميز بحدوث الدراق goiter.

المنغنيز *Manganese*

يعمل المنغنيز كتميم عامل للإنزيم، بشكل أساسي في المتقدرات. لا يوجد حتى الآن أعواز موصوفة بشكل جيد.

السيلينيوم *Selenium*

يعمل السيلينيوم كمكون لإنزيم بيروكسيداز الغلوتاثيون glutathione peroxidase، والذي يحل فيه محل الكبريت في الحمض الأميني سيلينوسيستئين selenocysteine. يعد عوز السيلينيوم نادراً، ينتج عادةً عن التغذية المقتصرة على طريق الحقن بشكل كامل.

الكروم *Chromium*

يعمل الكروم في عامل تحمل الغلوكوز glucose tolerance factor، وهو معقد عضوي يوجد في الخميرة ونتاش الحنطة حيث يعتقد أنه يلعب دور ما بعد المستقبل في عمل الإنسولين. يمكن أن يتطور عوز الكروم أثناء التغذية بالحقن بشكل كامل.

الفلوريد *Fluoride*

لا يعد الفلوريد عنصراً زهيداً أساسياً، يعمل بشكل أولي في تقوية مطرس فسفات الكالسيوم للأسنان والعظام عندما يتدخل في مطرسها البلوري. يحدث فرط الفلوريد في المواقع الجغرافية حيث يتواجد في مياه الشرب مسبباً التسمم بالفلور fluorosis (تبقع في الأسنان، تكلس في الأربطة).

نقاط رئيسية عن مغذيات زهيدة المقدار

- الفيتامينات الذوابة في الماء هي عادةً تميمات إنزيمية. ولأنها لا تخزن وتفرغ بسهولة في البول، فهي تطلب كجزء من النظام الغذائي المتوازن.
- تمتص الفيتامينات الذوابة في الدهن مع الدهون وتنقل في الكيلوميكرونات لتعمل كهرمونات، تميمات العامل، ومضادات تأكسد. بما أنها تنحل في مخازن الدهن للجسم، يتراكم بعضها لمستويات سامة.
- تتطلب العديد من المعادن اللاعضوية، مثل الكالسيوم، بكميات كبيرة للحفاظ على بنيان العظم، بينما تكون شوارد معدنية أخرى سامة بمستويات عالية ولكنها مطلوبة بمستويات زهيدة المقدار لوظيفة الإنزيمات الفلزية المناسبة.

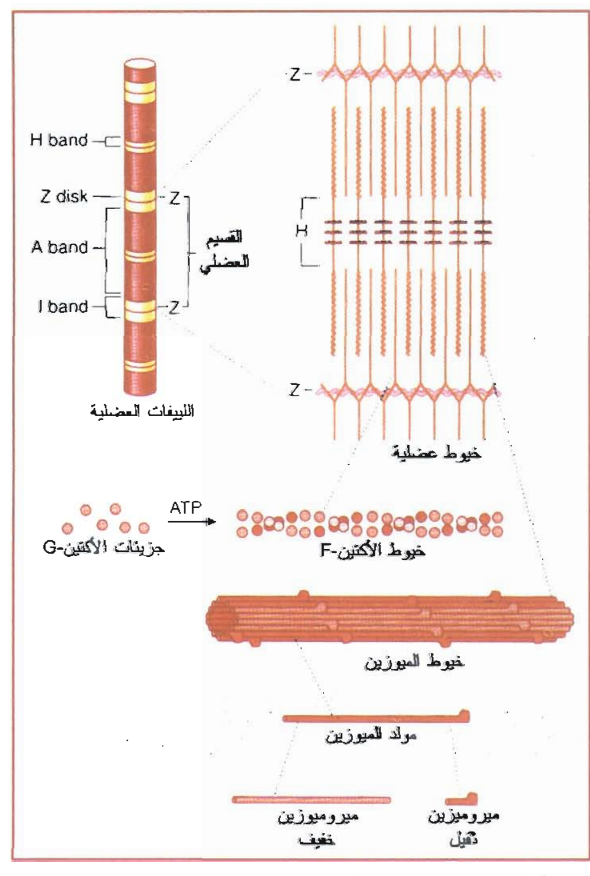
المحتويات

التقلص العضلي ومصادر الطاقة
MUSCLE CONTRACTION AND ENERGY SOURCES

تستخدم معظم طاقة الـ ATP من أكسدة الوقود في التقلص العضلي. تكون العضلات مصممة لتستخدم هذه الطاقة الكيميائية لخلق طاقة ميكانيكية. وينجز ذلك خلال التبدلات الهيئية conformational في بروتين ميوزين العضلات وتبدلات في الترابط بين أكتين وميوزين العضلات والذي يحدث أثناء ارتباط الـ ATP. للحفاظ على مصدر ثابت للطاقة لهذه العملية، يُخلّق فسفات الكرياتين creatine phosphate ليعمل كبطارية للطاقة.

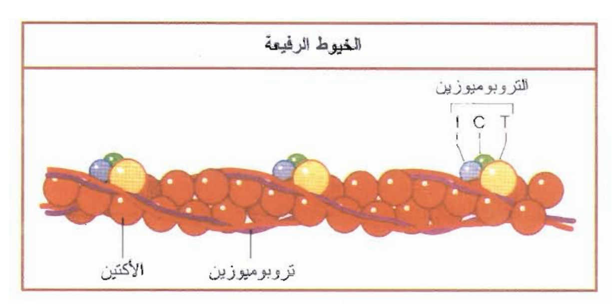
آلية التقلص Contraction Mechanism

على المستوى التشريحي، يخلق التقلص العضلي حركة على المفصل بجلب اثنين من العظام أقرب إلى بعضهما. وبشكل مشابه على المستوى النسيجي، ينتج التقلص المتناسق للخلايا العضلية عن تقلص الليفات العضلية myofibrils. على المستوى الخلوي، فإن الوحدة الأساسية للتقلص العضلي لليفات العضلية هي القسيم العضلي sarcomere، وهي الوحدة التي تحتوي خيوط متراكبة overlapping تنزلق مع بعضها أثناء التقلص (الشكل 1.20). هذا ما يؤدي إلى نقصان طول جميع القسيمات العضلية في الليف العضلي أثناء التقلص. على المستوى الكيميائي الحيوي، تتكون الخيوط المتراكبة من الأكتين والميوزين التي تتآثر بشكل ثابت وتتحرك واحداً بعد الآخر استجابةً للتبدلات في الـ Ca^{++} والـ ATP.



الشكل 1.20: مكونات الأكتين والميوزين للقسيم العضلي. يحتوي الليف العضلي متعدد النوى المفرد العديد من الليفات العضلية الفردية، التي تمنحه مظهراً مخططاً.

يتـــراكب ويتآثر نمطان من الخيوط في القسيم-F-أكتين F-actin (الخيوط الرفيعة) والميوزين (الخيوط الثخينة). تنظم بروتينات أخرى (تروبوميوزين tropomyosin وتروبونين troponin) التآثر بين الأكتين والميوزين (الشكل 2.20).



الشكل 2.20: يتشارك التروبوميوزين مع التروبونين مع الأكتين F لتنظيم تآثره مع الميوزين.

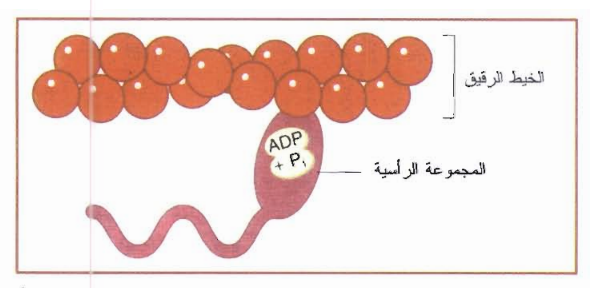
تنتج خيوط أكتين F عندما يتبلمر الأكتين G، الذي هو بروتين كروي. في حين أن الـــ ATP يكون مطلوباً لبلمرة الأكتين G، إلا أنه يبقى مرتبطاً مع كل موحود monomer للأكتين G في مكثور الأكتين F ولا يساهم في التقلص. تتشارك تروبوميوسين وتروبونين مع خيوط الأكتين F.

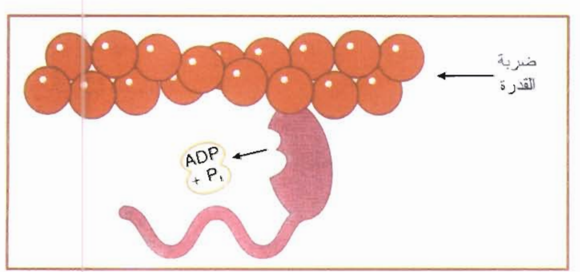
تتبلمر موحودات الميوزين التـــي تكون بشكل عيدان rod-shaped لتشكل خيوط الميوزين الثخينة. تتكون موحودات الميوزين من ست وحيدات تساهم في تشكيل بروتينات رأسية كروية وذيول بشكل عيدان. تمتلك النهايات الكروية نشاطاً لإنزيم الأتباز ATPase وتتآثر مع الأكتين F لتشكل جسوراً متصالبة.

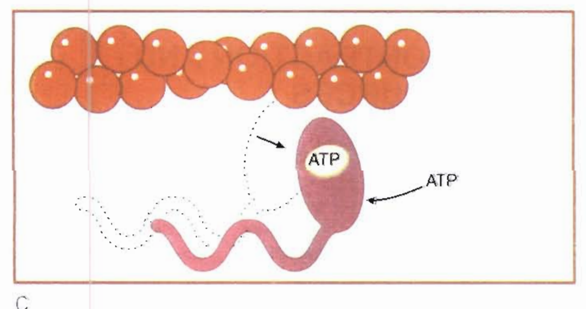
ينتج عن حركة الميوزين بالنسبة للأكتين خيوط انزلاقية تقصر القسيم العضلي sarcomere. تحدث هذه الحركة من خلال تبدل في الشكل، أو الثني، لمجموعات رأس الميوزين. تتبدل مجموعات رأس الميوزين بين شكل مشحون عالي الطاقة مرتبط مع ATP وشكل مفرغ (غير مشحون) منخفض الطاقة مرتبط مع ADP. الخطوات في دورة التقلص تشمل تشكل رأسي ميوزين عالي الطاقة يتبعه تحرير الطاقة عند ارتباطها مع خيوط الأكتين (ضربة القدرة power stroke).

1. يرتبط الـــ ATP مع مجموعة رأس الميوزين في طور الارتخاء بعد ضربة القدرة. يكون لـــ ATP الميوزين ألفة ضعيفة للأكتين ولذلك يقوم بتحريره.

2. بينما يبقى في طور الارتخاء، يتبنـــى الميوزين الحالة عالية الطاقة بحلمهة ATP إلى ADP والفسفات P_i، ولكن يبقى ADP وP_i مرتبطين مع المجموعة الرأسية. تبقى المجموعة الرأسية في الحالة الطاقية، ولو استطاعت أن ترتبط بالأكتين لخضعت بشكل تلقائي لضربة قدرة مع تحرير P_i وتحرير مصاحب للطاقة.







الشكل 3.20: تتضمن ضربة القدرة تبديلاً في توجيه مجموعة رأس الميوزين التـــي تؤدي إلى الحركة الفيزيائية بالنسبة للذيل. **A**: المجموعة الرأسية تصل إلى ألياف الأكتين عندما يحرك التروبونين كتلة التروبوميوزين. **B**: يتحرر كلاً من ADP وP_i عندما تتحرك المجموعة الرأسية أثناء ضربة القدرة. **C**: يرتبط ATP أثناء مرحلة الاسترخاء التالية لضربة القدرة. قبل وبعد في الإطار الأخير وضع بشكل متراتب بهدف المقارنة.

3. يتم إحصار التآثر بين معقد الميوزين عالي الطاقة مع ADP وP_i، والأكتين، بواسطة تروبوميوزين. حتـــى يتحرك التروبوميوزين، يتم منع ضربة القدرة.

- يمكن أن يتحرك التروبوميوزين ليكشف خيط الأكتين

فقط بفعل التروبونين، الذي لا يستطيع أن يعمل حتى تصل الدفعات العصبية.

- التروبونين يكون نشطاً فقط عندما يشكل معقداً مع الكالسيوم Ca^{++}، ولكن ما بين الضخ المستمر الفعال للمرفقات العصبية هو يُحافَظ على الكالسيوم داخل الخلوي بتراكيز منخفض جداً (~100 nmol).
- تكون تراكيز الكالسيوم Ca^{++} في الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum أكبر بـ 10,000 ضعف منها في الهيولى.
- عندما يزيل الدفع العصبي استقطاب غشاء البلازما العضلية، يزيد اندفاق Ca^{++} من التركيز 100 ضعف، وتتشكل معقدات Ca^{++} مع التروبونين.

4. إن حركة التروبوميوزين بواسطة معقد تروبونين Ca^{++} تسمح بالترابط بين معقد الميوزين عالي الطاقة وADP وP_i مع الأكتين وابتداء ضربة القدرة (الشكل 3.20). بناءً على إتمام التبدلات الهيئية في المجموعة الرأسية للميوزين تكون في حالة منخفضة الطاقة، يتم تحرير ADP وP_i، ويتم إكمال ضربة القدرة. كل هذه البقايا ليرتبط ATP مع الميوزين وتتحرر المجموعة الرأسية من الأكتين.

علم الأنسجة HISTOLOGY

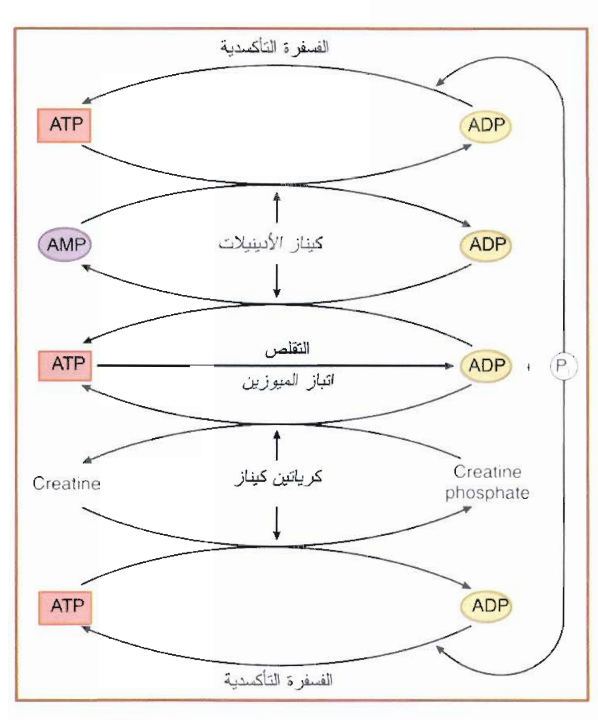
الشبكة الهيولية العضلية Sarcoplamic Reticulum

لتأمين عبور متواقت للـ Ca^{++} إلى التربونين خلال الألياف العضلية، يتم تنظيم شبكة هيولية تدعى الشبكة الهيولية العضلية *sarcoplasmic reticulum* بحيث تستطيع أن تحيط بأي لييفة عضلية. تكون لمعة الشبكة الهيولية العضلية معزولة عن العصارة الخلوية وتعمل كمستودع للـ Ca^{++} بين التدفعات العصبية. عند زوال الاستقطاب، يتحرر Ca^{++} في الجوار المباشر لللييفة العضلية بدلاً من أن تكون محددة بغمد الليف العضلي sarcolemma (الغشاء البلازمي).

مصادر الطاقة Energy Sources

التقلص العضلي يمكن أن يصبح شديداً، لذلك يمكن أن يتجاوز ما تطلبه الخلايا العضلية من الطاقة في المدى القصير ما يوفره استقلاب الوقود الطبيعي. هناك إنزيمان رئيسيان يختلقان مخازن قصيرة الأمد للـ ATP: إنزيم كيناز الكرياتين creatine kinase وكيناز الأدينيلات (ميوكيناز) adenylate kinase (myokinase).

تتشكل فسفات الكرياتين من فسفتة الكرياتين مع ATP بتحفيز من إنزيم كيناز الكرياتين (الشكل 4.20). يعد هذا التفاعل قابلاً للعكس، مما يسمح بتولد سريع لـ ATP من فسفات الكرياتين وADP. أثناء الاستقلاب الطبيعي، يدعم الإمداد الكافي من ATP تشكل فسفات الكرياتين، التي تعمل كبطارية تخزين جاهزة لتجديد ATP عندما يتراكم ADP.



الشكل 4.20: مساهمة إنزيمات كيناز الكرياتين وكيناز الأدينيلات في المحافظة على التراكيز الخلوية لـ ATP في الألياف العضلية.

يمكن أن يتحد إنزيم كيناز الأدينيلات مع جزيئتين ADP لينتج جزيئة ATP وجزيئة AMP. هذا يضغط squeezes كل الطاقة المتوافرة في إمدادات ADP حالما يتم استنفاد فسفات الكرياتين. أثناء الاستقلاب الطبيعي، يدعم الإمداد الكامل لـ ATP استرداد ADP، الذي يخضع بعد ذلك إلى فسفتة أكسدية ليعطي ATP.

تكون النظائر الإنزيمية لنازعة الهيدروجين اللاكتاتية lactate dehydrogenase (LDH) مختلفة في القلب والعضلات الهيكلية، بحيث تعكس متطلباتها الاستقلابية المختلفة. يعد القلب نسيجاً هوائياً ويتلاءم لاستخدام اللاكتات كوقود، بينما تستطيع العضلات الهيكلية أن تختبر شروطاً لاهوائية مؤقتة وتتلاءم لتنتج اللاكتات تحت هذه الشروط. يعتبر LDH

رباعي القسيم مؤلفاً من أربع وحيدات تحفيزية، يوجد نمطان من الوحيدات: القلب (H) والعضلات (M). توليف رباعي القسيم للنظائر الإنزيمية الخمسة الممكنة لـ LDH هي: H_4، HM_3 ,H_2M2 ,H_3M وM_4H.

تعبّر العضلات الهيكلية عن الوحيدات M التي تنتج رباعيات القسيم HM_3 وM_4 بشكل أكبر. تمتلك الوحيدة M ألفة عالية للبيروفات، داعمةً إنتاج اللاكتات (بيروفات ← لاكتات) تحت شروط لاهوائية. ينتج بعض اللاكتات حتى في فترة الراحة.

الباثولوجيا PATHOLOGY

الصمل الموتي Rigor Mortis

لاحقاً لموت شخص، يصبح الاستقلاب لاهوائياً مع استنفاد ATP. مادامت هناك حاجة لـ ATP ليرتبط بالميوزين وتحريرها من خيوط الأكتين، يبقى الميوزين مرتبطاً بحالة متقلصة. عندما تحدث هذه الحالة الأخيرة في جميع الليفات العضلية، تدخل الألياف العضلية في حالة التقلص الدائم.

تعبّر العضلة القلبية عن الوحيدة H بشكل أكبر، التي تنتج رباعيات القسيم H_4 وH_3M بشكل أكبر. تمتلك الوحيدة H ألفة أعلى للاكتات وتتثبط بالبيروفات، داعمةً إنتاج البيروفات (لاكتات ← بيروفات) للاستقلاب الهوائي.

نقاط رئيسية عن التقلص العضلي ومصادر الطاقة

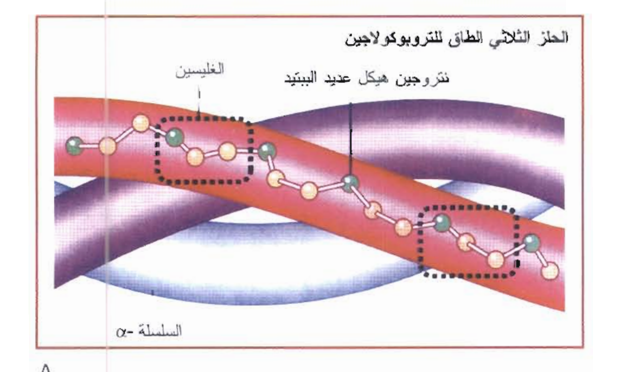
- يشمل التقلص العضلي تبدلاً في العلاقة الفيزيائية بين خيوط الأكتين ومعقدات الميوزين-Pi-ADP. تشمل ضربة القدرة تبدلاً هيئياً في المجموعات الرأسية للميوزين عندما يتفارق ADP.
- يتعلق التقلص العضلي بفسفات الكرياتين وإنزيم كيناز الأدينيلات لحفظ تراكيز ATP. الطاقة التي يحتاج إليها القلب والعضلات الهيكلية تنعكس في تركيب النظائر الإنزيمية لـ LDH الخاصة بها.

بروتينات النسيج الضام CONNECTIVE TISSUE PROTEINS

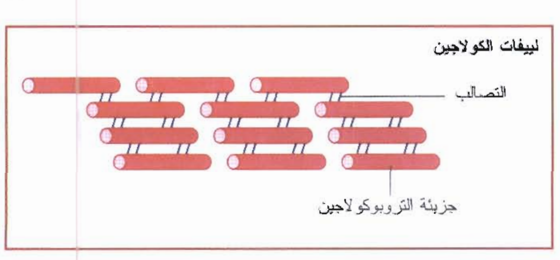
خلافاً للأنسجة الأكثر رخاوة مثل الدماغ والكبد تكون النسج الضامة مادة ليفية أقسى، حيث هناك حاجة لها لأداء وظيفة ميكانيكية في الجسم. تحدد البروتينات الليفية التي تكون المطرس خارج الخلوي للتسيج وجود صمّل لها بنيوي structural rigidity (العظام)، قوة الشد (الأوتار)، أو المرونة elesticity (الأوعية الدموية، الجلد، الرئتين). تكون البروتينات الليفية منطمرة في مادة أساسية لابلورية مكونة من حمض الهيالورونيك، بروتينات سكرية غير ليفية، وبروتيوغليكانات proteoglycans.

البروتينات الليفية Fibrous Proteins

يمثل الكولاجين والإيلاستين البروتينين الليفيين الرئيسيين في الأنسجة الرخوة. يكون الكولاجين أوفر ويمثل حوالي 25% من البروتين في الجسم. يتواجد في الأنسجة المرنة والمتماسكة (الأربطة). يعد الإيلاستين أيضاً بروتيناً ليفياً مثل الكولاجين وهو يفيد في عملية الشد والتمدد في الأنسجة الضامة مثل جدران الشرايين.



A



B

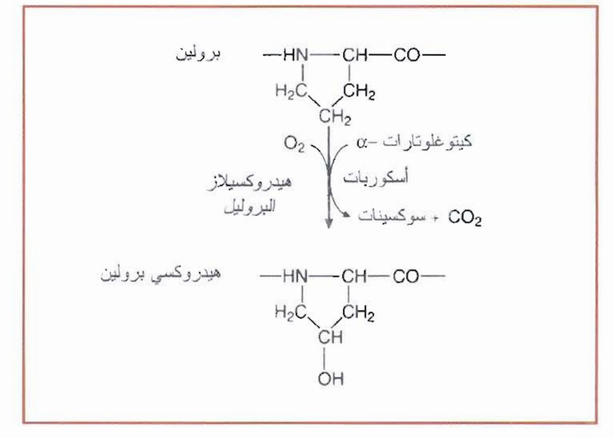
الشكل 5.20: بنية الكولاجين. **A**، الحلز ثلاثي الطاق للتروبوكولاجين، الوحدة البنيوية للكولاجين. تكون السلاسل الثلاثة قادرة على أن تحزم بشكل متقارب بسبب وجود الغليسين، الذي لا يحتوي على سلسلة جانبية، والذي يوجد في أماكن تلامس السلاسل مع بعضها.
B، مصفوفة نموذجية من وحدات التروبوكولاجين المتصالبة تزيد من قوة الشد للأنسجة الضامة.

الكولاجين Collagen

التركيب Structure

الكولاجين حلزون ثلاثي طويل وهو من سلاسل ببتيدية، تعرف بالسلاسل-α (α-chains) (الشكل 5.20). يتكون كل عديد ببتيد الكولاجين من سلسلة α مؤلفة من حوالي 1400

ثمالة. كل حمض أميني ثالث هو الغليسين (-Gly-X-Y-) مع نسبة عالية جداً من البرولين والليزين في الموضعين الاثنين الآخرين. تكون العديد من ثمالات البرولين والليزين مهدركسلة إلى هيدروكسي برولين وهيدروكسي ليزين بعد تخليق السلسلة α. تتطلب تفاعلات الهدركسلة حمض الأسكوربيك والحديد (الشكل 6.20). لتوضب السلاسل α الثلاثة في حلز ثلاثي triple helix، يشغل الغليسين المتكرر جانباً واحداً على طول محور الحلز. يسمح غياب سلاسل جانبية بإعداد محكم للسلاسل α في مصفوفة الحلز الثلاثية.

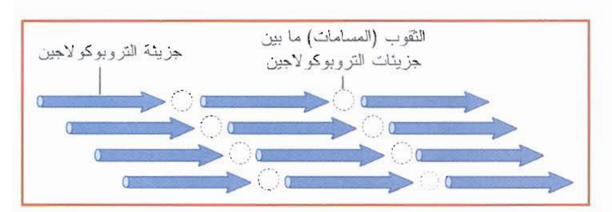


الشكل 6.20: تشكيل الهيدروكسي برولين بواسطة إنزيم هيدروكسيلاز البرولين. يتطلب وجود الأسكوربات كتميم عامل.

التصنيف Classification

تختلف الأنماط المختلفة العديدة، أو طوائف superfamilies، للكولاجين في تركيبها من السلاسل α، التي تحدد وظيفتها ومن ثم موضعها. على سبيل المثال، يتركب النمط الأول من الكولاجين من سلسلتي α1 ومن سلسلة α2 ($\alpha1_2\alpha2$).

- يتواجد *النمط الأول من الكولاجين type I collagen* في أغلب الأنسجة الضامة بما فيها العظم (الشكل 7.20).
- يتواجد *النمط الثاني من الكولاجين* في الغضروف والخلط الزجاجي vitreous humor.
- يتواجد *النمط الثالث من الكولاجين* في الجلد، الرئة، والأوعية الدموية.
- يتواجد *النمط الرابع من الكولاجين* في الأغشية القاعدية وتشكل الشبكات بتجمعها في شبكة مرنة، صفائحية الشكل، متعددة الطبقات.



الشكل 7.20: يملك الكولاجين نمط I مسامات بين وحدات التروبوكولاجين وتكون كمواقع لترسب معدن فسفات الكالسيوم، الهيدروكسي أبيتايت.

التخليق والتدرك Synthesis and Degradation

يقوم الكولاجين بالتجمع تلقائياً ضمن لييفات fibrils. لتجنب حدوث تجمع باكر للألياف ضمن الخلية، تخلق أشكال الطليعة precursor form، طليعة الكولاجين procollagen. يتضمن تخليق الكولاجين (1) تعديلات كثيرة بعد الترجمة لعديد ببتيد السلسلة α، و(2) تتجمع السلسلة α في طليعة الكولاجين (الشكل 8.20).

توجه السلسلة α (طليعة الكولاجين) أولاً إلى الشبكة الهيولية الباطنية (ER) مع متوالية إشارة التي يتم انتزاعها مباشرةً في الشبكة الهيولية الباطنية. بعد ذلك تتم هدركسلة ثمالات الليزين والبرولين المحددة في الشبكة الهيولية الباطنية.

ترتبط ثمالات هيدروكسي ليزين المحددة مع الغليكوزيل بواسطة ناقلة الغالاكتوزيل galactosyltransferase وناقلة الغليكوزيل glycosyltransferase.

تتجمع طليعة السلاسل α (pro-α-chains) تلقائياً في الحلز الثلاثي لطليعة الكولاجين ضمن الشبكة الهيولية الباطنية. تمتلك الجزيئة الناتجة امتدادات طليعة ببتيد على كلتا النهايتين، تحافظ على منع التجمع التلقائي في لييفات الكولاجين. يتم إزفاء طليعة الكولاجين من الشبكة الهيولية الباطنية إلى جهاز غولجي Golgi apparatus وتعبأ في حويصلات إفرازية.

يُفرز طليعة الكولاجين إلى المطرس خارج الخلوي بواسطة عملية الإيماس exocytosis (الاندماج مع الغشاء البلازمي)، ويزيل إنزيم ببتيداز طليعة الكولاجين procollagen peptidase نهايات طليعة الببتيد. يشكل طليعة الكولاجين بعدئذ وحدات تسمى تروبوكولاجين (جزيء من خيوط الكولاجين) tropocollagen، والتي يتجمع تلقائياً في لييفات الكولاجين (انظر الشكل 5.20).

يمكن أن تعاد مصاوغة remodeling الكولاجين بالتدرك بواسطة إنزيمات البروتيناز الفلزية metalloproteinases. يتم توازن تأثير إنزيمات الهضم هذه بمثبط نسيجي لإنزيمات البروتيناز الفلزية tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP). يكون لدى المرضى المصابين بالفصال العظمي osteoarthritis غياب التوازن بين إنزيمات البروتيناز الفلزية والمثبط النسيجي لهذه الإنزيمات TIMP، مما يجعل التدرك أسرع من الاستبناء.

الأمراض المتعلقة بالكولاجين

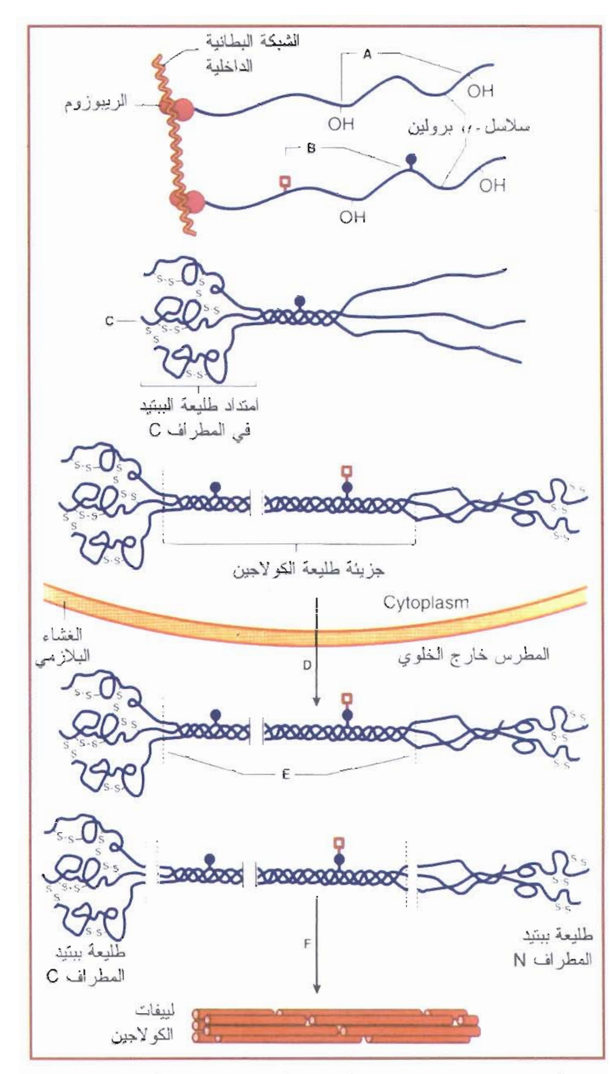
Diseases Related to Collagen

ينجم تكون العظام الناقص osteogenesis imperfecta عن جزيئات الكولاجين من النمط الأول غير المستقر. تشكل مطرس غير سوي وتؤدي إلى تشكل عظام ضعيفة. يكون أحد أشكال المرض مميتاً في الرحم، في الشكل الأقل شدة، يشكو المريض من سهولة تكسر العظام (عظام هشة britle bones) وتأخر التئام الجروح. المرضى ذوو المرض الأقل شدة، متلازمة لإيلر دانلوس Ehler-Danlos syndrome، تكون جزيئات الكولاجين معيبة، وضعيفة الروابط المتصالبة منتجة جلد مشدود ومفاصل مرتخية.

الإيلاستين *Elastin*

التركيب Structure

يكون الإيلاستين يشابه الكولاجين ويجتمع أيضاً تلقائياً من مواحيد (طليعة الإيلاستين tropoelastin). ولكنه يكون في طليعة الإيلاستين كمية أقل من هيدروكسي برولين ولا يحتوي على هيدروكسي ليزين ويكون غنـــي المحتوى بالألانين والفالين. وهومن أكثر بروتينات الجسم الكارهة للماء. تنتج مرونة من قابلية روابط الديزموزين desmosine المتصالبة لتغيير شكلها (الشكل 9.20)، وهي تشكل شبكة مترابطة من الليفات مع خواص المطاط. يتم تحفيز الروابط المتصالبة للديزموزين بواسطة إنزيم أكسيداز الليزين lysyl oxidase، وهو الإنزيم ذاته الذي يشكل الروابط المتصالبة في الكولاجين.



الشكل 8.20: تخليق وتجميع ألياف الكولاجين. A، تجمع الحليزات الفردية في لمعة الشبكة الهيولية البطانية ER لتشكيل طليعة الكولاجين. يحدث هنا أيضاً هدركسلة للبرولين والليزين. B، يتم إضافة الغلوكوز والغالاكتوز إلى ثمالات هيدروكسي ليزين. C، تمنع امتدادات طليعة الببتيد من تجمع باكر للكولاجين في ER. D، يتبع إيماس طليعة الكولاجين إزالة (E) من نهايات طليعة الببتيد بواسطة إنزيم الببتيداز. F، بعد ذلك، تتجمع بالنتيجة وحدات التروبوكولاجين لتشكل لييفات الكولاجين.

يتم تقوية لييفات الكولاجين بتشكيل روابط متصالبة بين السلاسل الجانبية لليزين المتجاورة بواسطة إنزيم أكسيداز الليزين lysyl oxidase. تكون هذه عملية بطيئة ومستمرة طوال حياة الشخص. تسمح هذه الروابط المتصالبة بتقوية النسيج الندبـــي scar tissue بعد التئام الجرح لوقت طويل. ولكنها تسبب أيضاً تيبس الكولاجين مؤدية إلى انحطاط في مرانة الأوعية مع العمر.

الأمراض المتعلقة بالإيلاستين Disease Related Elastin

إن تخرب الإيلاستين بواسطة العَدِلات سوف يؤدي إلى النُفاخ emphysema ويتم منع ذلك بسبب وجود مضاد التربسين α_1 (α_1-antitrypsin). تستطيع العدلات الرئتين لتكتشف وتحارب الأذيات البيئية. يعد إنزيم الإيلاستاز elastase واحداً من أسلحتها المستخدمة، وهو إنزيم بروتياز نوعي للثمالات الصغيرة الكارهة للماء، مثل الآلانين والفالين. لكن إذا بقيت بدون إصلاح، يقوم الإيلاستاز بهضم الإيلاستين في الجدران السنخية alveolar walls، مؤدياً إلى تدركها، محدثاً أسناخاً alveoli متضخمة مع تناقص مساحة السطح، وتعرف هذه الحالة *بالنفاخ*. يتم منع هذه الأذية للرئتين بمثبط البروتيناز مضاد التربسين α_1 (α_1-antitrypsin) (يسمى أيضاً *مضاد البروتياز α_1-antiprotease*، وذلك لنوعيتها الواسعة)، (ويرتفع أثناء الأمراض المعدية infection). يكون المرضى الذين لديهم عيوب وراثية في مضاد التربسين α_1 عرضة لاختطارجدي بالنفاخ، يعد إعطاء مضاد التربسين α_1 داخل الوريد معالجة فعالة. يمكن أن يسبب التدخين أيضاً النفاخ، مادامت أن ثمالات الميثيونين في مضاد التربسين α_1 وهي أساسية للارتباط بإنزيم الإيلاستاز، وحساسة للتأكسد بدخان السيجارة.

الشكل 9.20: تشكيل روابط متصالبة من الديسموزين بين ثمالات الليزين في الإيلاستين.

المادة الأساسية اللابلورية
Amorphous Ground Substance

تساهم المادة الأساسية اللابلورية في تماسك الأنسجة بواسطة التآثر مع كل من ألياف النسيج الضام وسطوح الخلية. تكون المادة الأساسية مرنة أيضاً، وتساهم في مرونة النسيج بسبب قابليته لتغيير شكله. المكونات الرئيسية للمادة الأساسية هي الغليكوزأمينوغليكانات glycosaminoglycans (GAGs) والبروتيوغليكانات (التــي تحتوي على GAGs).

الغليكوزأمينوغليكانات Glycosaminoglycans

تعد الغليكوزأمينوغليكانات GAGs من عديدات السكاريد التــي تتألف من وحدات ثنائية السكاريد متكررة. يكون أحد هذه السكاكر دائماً مؤستلاً أو مسلفتاً، ويكون الآخر غالباً مرتبطاً بحمض اليورونيك (ينتج من UDP-glucose في سبيل حمض اليورونيك). يتكون حمض الهيالورونيك، وهو غلوكوز أمينو غليكان، من تكرر وحدات حمض الغلوكورونيك/ ثنائي سكاريد N-أستيل غلوكوز أمين glucoronic acid/N-acetylglucosamine disaccharide. لها قوام مخاطانــي mucoid consistency وتوجد في السائل الزليلي synovial fluid والسائل الزجاجي في العين.

البروتيوغليكانات proteoglycans

جميع GAGs الأخرى مسلفتة أو مرتبطة ببروتين لبــي لتشكل بروتيوغليكان proteoglycan. توجد عدة بروتيوغليكانات مختلفة (تسمى أيضاً *عديدات سكاريد مخاطية mucopolysaccharides*) لها أدوار متنوعة:

- تشكل المكونات الرئيسية للمادة الأساسية اللابلورية.
- تعد من مكونات المخاط.
- يمنع الهيبارين، الذي هو بروتيوغليكان مضاد للتخثر، من فرط التجلط على طول الجدر الوعائية أثناء الاستجابة الالتهابية.
- تؤمن السطح الخلوي مع غطاء مسترطب ناعم، الغطاء البروتينــي السكري glycocalyx.
- الأغريكان aggrecan، الذي هو بروتيوغليكان كبير، يشكل تكدسات كبيرة لتعطي الغضاريف مرونتها resilience ومرنتها elasticity.

الباثولوجيا PATHOLOGY

أمراض عديدات السكاريد المخاطية Mucopolysaccharidoses

يسبب حدوث عيوب في تدرك البروتيوغليكانات تراكم داخل اليحلول lysosomes لمراحل مختلفة من التدرك. تنتج متلازمة هيرلر (داء عديدات السكاريد المخاطية) Hurler's syndrome لعوز في إنزيم إندورونيداز α (α-induronidase)، المطلوب لحلمهة ثمالات حمض الإندورونيك α النهائية من غلوكوزأمينوغليكانات (GAGs). يكون المرضى طبيعيين عند الولادة ولكن يظهرون بعد وقت قصير ضخامة في الكبد والطحال hepatosplenomegaly، تخلف عقلي، وملامح وجهية غليظة تعزى إلى تراكم GAGs في الخلايا المتنية parenchymal cells. كذلك يطرح هؤلاء المرضى GAGs غير مهضوم.

نقاط رئيسية عن بروتينات النسيج الضام

- يوجد على الأقل 19 نمطاً للكولاجين التي تختلف في تركيب السلسلة α α-chain مع الأنماط I، II، وIII مشكلةً حوالي 70% من المجموع. يعد التروبوكولاجين tropocollagen حلزاً ثلاثياً أيمنياً من سلاسل α أيسرية. يمنع اختلاق الكولاجين من التجمع الباكر لليفات الكولاجين داخل الخلية.
- يعد الإيلاستين نسيجاً ضاماً يشبه بتركيبه الكولاجين، ولكن مع خواص تجعله ينثني ويتمطط مثل المطاط. يمكن أن يؤدي تحطيم الإيلاستين بالعدلات إلى النفاخ *emphysema*، لولا وجود مضاد التربسين α_1 (α_1-antitrypsin). تشكل الغليكوزأمينوغليكانات glycosaminolycans والبروتيوغليكانات proteoglycans (التي تحتوي GAGs) معظم المادة الأساسية اللابلورية التي تعمل في التصاق الخلايا، وتشكيل المخاط، والسائل الزجاجي في العين، كما تدعم العظام.

عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية
BLOOD CLOTTING FACTORS AND LIPOPROTEINS

عوامل التجلط clotting factors والبروتينات الشحمية lipoproteins. تشكل صنفان رئيسيان للبروتين في الدم

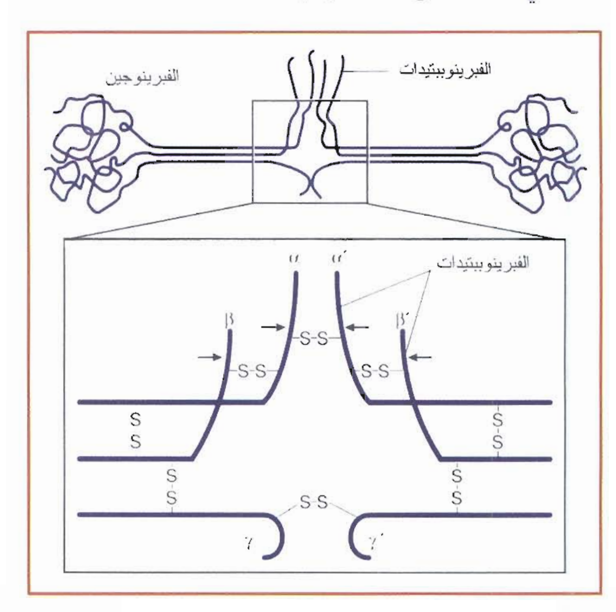
عوامل التجلط Clotting Factors

تجلط الدم هو توازن بين عمليتين تحدثان تلقائياً: بلمرة الجلطة clot وذوبان الجلطة. يتضمن تجلط الدم استجابةً لجرح، أربع مراحل متداخلة:

- تتقبض العضلات الملساء في جدار الوعاء المتضرر، مقيداً خسارة الدم من الإصابة.

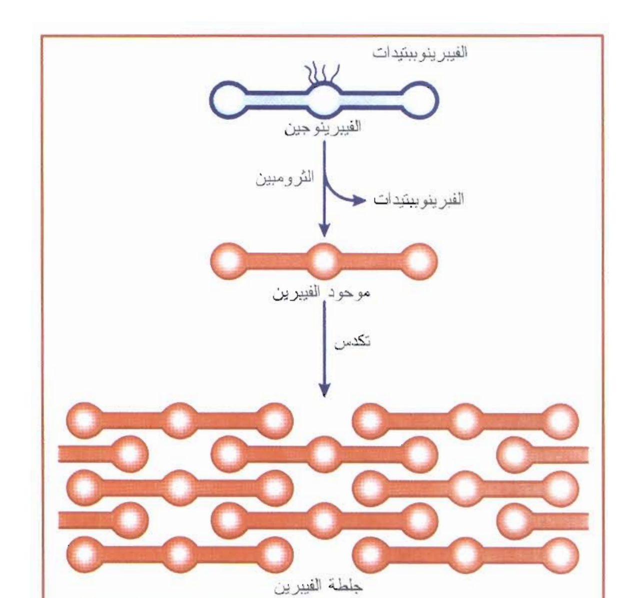
- تتكدس الصفيحات على الجرح وتشكل سدادة. ترتبط مع الكولاجين المعرض من الإصابة بمساعد عامل فون فيليبراند von Willebrand factor وتصبح مفعلة إما بالثرومبين أو بـــ ATP لتحرر عوامل التجلط.
- ينتج شلال التجلط شبكة فبرين fibrin تؤمن بنية فيزيائية ثابتة لتطور جلطة ثابتة.
- يبدأ ذوبان الجلطة بواسطة البلازمين plasmin أثناء تشكل شبكة الفبرين لضبط حجم محدد للجلطة.

يكون حجم وشكل الجلطة نتيجة لتفاعل enterplay ديناميكي بين تشكل الجلطة وذوبانها.



الشكل 10.20: بنية الفبرينوجين. الفبرينوببتيدات الموجودة في المركز تكون مشحونة بشحنة عالية، مساعدة بذلك على جعل الفبرينوجين عالي الانحلالية ومنعها من التكدس.

يتم حفظ الفبرين في المحلول، وهو بروتين بلازما ليفي، بواسطة فبرينوببتيدات عالية الشحنة متوضعة في مركز جزيئة الفبرينوجين fibrinogen (الشكل 10.20). يحول الثرومبين thrombin، وهو إنزيم نهائي في شلال التجلط، فبرينوجين البلازما المنحل إلى فبرين مبلمر غير منحل من خلال هضم حال للبروتين محدد وإزالة للفبرينوببتيدات (الشكل 11.20). يفعّل الثرومبين أيضاً إنزيم ترانس غلوتاميناز transgluta-minase، وهو إنزيم يشكل الروابط المتصالبة للفبرين التـــي تقوي شبكة الفبرين (الشكل 12.20).

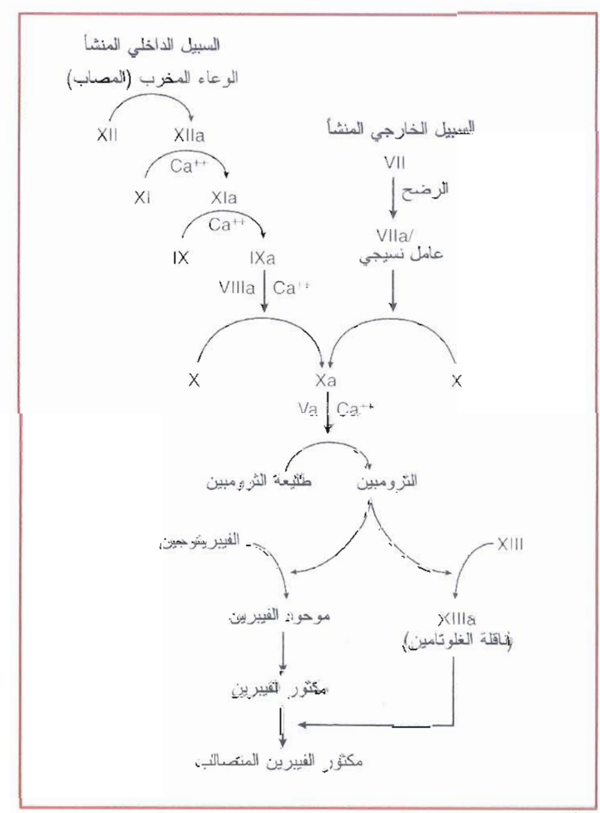


الشكل 11.20: يهضم الثرومبين الفبرينوببتيدات، مسبباً تكدس الفبرينوجين بشكل فبرين، مشكلاً جلطة فبرين.

يخلق الثرومبين في الكبد بشكل بروثرومبين prothrombin، وهو طليعة الإنزيم غير المفعل الموجود في البلازما. يبقى البروثرومبين غير مفعل حتـــى يرتبط بمعقد ينتج عن شلال التجلط يسمى *معقد Va-Xa complex* الذي يتوضع على غشاء الصفيحات. يقوم معقد Va-Xa بشطر الشدفة الأمينية النهائية للبروترومبين لينتج ثرومبيناً مفعّلاً. ارتباط البروثرومبين بمعقد Va-Xa يتطلب الـــ Ca^{++}، الذي يرتبط بـــ γ-كاربوكسي غلوتامات γ-carboxyglutamate (GCG) على النهاية الأمينية للبروثرومبين. كرسلة الغلوتامات يتطلب الفيتامين K، لذلك يمكن إحصار تفعيل البروثرومبين بواسطة الديكومارول dicumarol (وارفارين (warfarin))، وهو مضاهٍ للفيتامين K ومثبط له. بوجود الديكومارول، يتم إنتاج بروثرومبين غير سوي لا يمكن تفعيله.

يتم إنتاج كلا العاملين الخامس المفعل Va والعاشر المفعل Xa بواسطة شلال التجلط. يتواجدان بشكل طبيعي في الدم بشكل طليعة إنزيم، مثل الفبرينوجين والبروثرومبين، مع مكونات شلال التخثر الأخرى. يحدث تفعيل العامل X إلى العامل Xa في نقطة التقاء سبيلي التفعيل اللذين يبتدئان بنمطين مختلفين من الضرر (الشكل 13.20).

الشكل 12.20: يشكل إنزيم ناقلة الغلوتامين روابط متصالبة بين مواحيد الفبرين وذلك بربط ثمالات الليزين والغلوتامين.



الشكل 13.20: شلال تجلط الدم. يتقارب السبيلان الخارجي والداخلي ليشكلا العامل Xa، الذي يشكل معقداً مع العامل Va و Ca^{++} لتفعيل البروثرومبين. يقوم الثرومبين بعد ذلك باختلاق مواحيد الفبرين التي تجتمع في جلطة الفبرين، يؤكد تفعيلها لإنزيم ترانس غلوتاميناز أن جلطة الفبرين تصبح ذات روابط متصالبة.

- *السبيل الخارجي المنشأ Extrinsic pathway* يتحفز بتحرير العامل النسيجي، (وهو بروتين سكري عبر الغشاء) على سطح أنماط من الخلايا ولا يكون على تماس مع الدم في الحالة الطبيعية.
- *السبيل داخلي المنشأ Intrinsic pathway* يبتدئ بتعرض عوامل التخثر في الدم إلى الكولاجين.
- تربط عوامل التخثر في كلا السبيلين الكالسيوم Ca^{++} أيضاً من أجل تنشيطها. بالإضافة لذلك، يتم كرسلتها بتفاعلات معتمدة على الفيتامين K في الكبد.

يتطلب الإيكوزانويد ecosanoid الثرومبوكسان A_2 (thromboxan A_2) لتحرير حبيبات الصفيحات التي تحتوي عوامل التجلط لتبتدئ شلال التجلط. يخلق الثرومبوكسان A_2 من حمض الأراكيدونيك arachidonic acid في الصفيحات بواسطة إنزيم سيكلوأكسيجناز cyclooxygenase. يؤستل الأسبيرين إنزيم سيكلوأكسيجناز ويثبطه بشكل غير عكوس ويبطئ من تشكل الجلطة. هذا التأثير فعال جداً إذ يمكن أن يعزز البقاء إذا أُخذ خلال النوبة القلبية.

عندما تتشكل جلطة الفبرين، يرتبط البلازمينوجين plasminogen، وهو طليعة إنزيم بروتياز موجود بشكل طبيعي في الدم، مع شبكة الفبرين. يتفعل البلازمين plasmin بعد ذلك بواسطة مفعلات البلازمينوجين التي تحولها إلى بلازمين مفعل، والذي يقوم بهضم الفبرين.

يوجد مفعل البلازمينوجين النسيجي النمط tissue-type plasminogen activator (tPA) في الخلايا البطانية. تم استخدام tPA المأشوب سريرياً لإنقاص الضرر النسيجي الناتج عن الخثار التاجي coronary thrombosis.

يوجد مفعل البلازمينوجين المشابه لليوروكيناز (Upa) في الظهارة الأنبوبية للكلية، ويتم الحصول على الستربتوكيناز streptokinase من الباكتريا التـــي تستخدم سريرياً ايضاً لتسريع ذوبان الجلطة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الأدوية الأخرى المضادة للصفيحات Other Antiplatelet Drugs

بالإضافة إلى الأسبرين، يتداخل دواء الكلوبيدوغريل clopidogrii في تخليق البروستغلاندين prostaglandin في الصفيحة ولكن بآلية تأثير مختلفة. بواسطة إحصار مستقبل ADP على سطح الصفيحة، يسبب الكلوبيدوغريل نقصاً في فعالية ليباز غشاء الصفيحة مؤدياً إلى نقص تحرير حمض الأراكيدونيك، طليعة تخليق البروستغلاندين. يكون التأثير الإجمالي لتثبيت الصفيحة ومنع التفعيل.

الناعور Hemophilia

الناعور هو ميل للنـــزف غير مسيطر عليه وينتج عن عوز جينـــي في شلال التجلط.

يمثل الناعور A حوالي 85% من الحالات، ينتج عن عوز مرتبط بكروموزوم X-linked للعامل الثامن VIII. رغم أن العامل VIII لا يكون مباشراً في شلال التجلط إلا أنه، يعمل على تنبيه تفعيل العامل العاشر X بواسطة العامل التاسع المفعل IXa.

ينتج الناعور B عن عوز في العامل التاسع IX ويتجلى بصورة شبيهة تقريباً بالناعور A.

البروتينات الشحمية Lipoproteins

البروتينات الشحمية جسيمات كروية تشبه المذيلات لأنها تملك لباً كارهاً للماء يحوي ثلاثيات الغليسيريد وإسترات الكوليستيرول وسطحاً مسترطباً مؤلفاً من فوسفولبيدات وكوليستيرول حر. وظيفة البروتينات الشحمية هي نقل الكوليستيرول والشحوم الأخرى بين الأنسجة. تقوم مكوناتها البروتينية بتكديس الشحوم بشكلٍ يجعلها تستطيع نقلها في الدم وتشتمل على عناصر تعريفية تتآثر مع مستقبلات في الأنسجة المحيطية. بعد التقام endocytosis والتدرك المتعلق بالجسيمات الحالة للبروتين، تستخدم الشحوم في تخليق شحوم الأنسجة. تلخص وظائف العديد من البروتينات الشحمية في (الجدول 1.20). يتناسب حجم الجسيمات الشحمية عكساً مع كثافتها، إذ تكون الجسيمات الأكبر حجماً ذات نسبة مئوية أقل من البروتين، والبروتين أكثر كثافة من الدهن.

توجد أربعة أصناف من البروتينات الشحمية في البلازما وفيها كميات مختلفة من الشحم والبروتين (الجدول 2.20).

الجدول 1.20: مميزات صميم البروتين الشحمي

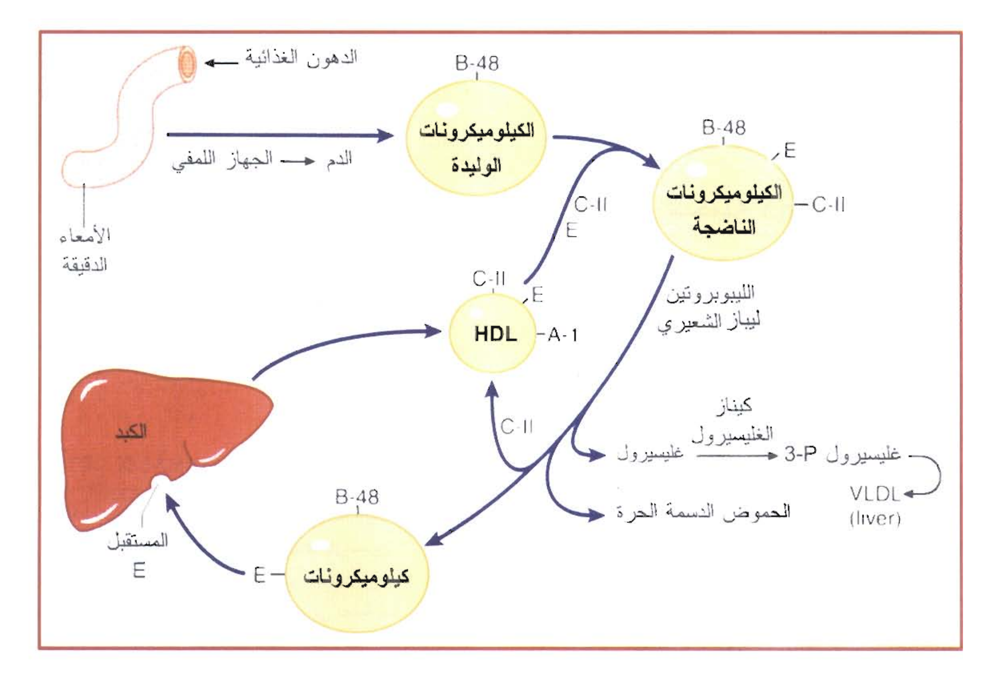
صميم البروتين الشحمي	مشاركة البروتين الشحمي	المصدر	الدور البيولوجي
I-A	الكيلوميكرونات، HDL	كبد، أمعاء	تفعيل إنزيم ناقلة الأستيل ليسيتين - كوليستيرول
84-B	الكيلوميكرونات	أمعاء	يعمل كبروتين بنيوي في الكيلوميكرونات
100-B	VLDL,LDL	كبد	يعمل كبروتين بنيوي في VLDL وLDL، يحتوي ميدان ربط مستقبل LDL
II-C	الكيلوميكرونات، HDL,VLDL	كبد	يفعّل إنزيم ليباز البروتين الشحمي خارج الكبد
E	الكيلوميكرونات، VLDL	كبد	يتوسط التقاط الكبد لبقاوة الكيلوميكرون

الجدول 2.20: تركيب البروتين الشحمي في المصل*

البروتين الشحمي	المصدر	البروتين (%)	ثلاثي الغليسيريد	الفسفوليبيد	الكوليستيرول + إستر الكوليستيرول
الكيلوميكرونات	أمعاء	2	85	8	5
VLDL	كبد	10	55	18	17
LDL	VLDL	22	9	20	49
HDL	كبد، أمعاء	50	4	30	16

* القيم تقريبية

TG: تري غليسريدات



الشكل 14.20: نقل الدهون الغذائية بواسطة الكيلوميكرونات. تحرر الكيلوميكرونات معظم محتواها من ثلاثيات الغليسيريد في الأنسجة بتأثير فعل إنزيم ليباز البروتين الشحمي. تعود بقاوة الكيلوميكرون إلى الكبد لتعاد معالجتها. تتبادل الكيلوميكرونات صميمات البروتينات الشحمية مع HDL.

الكيلوميكرونات Chylomicrons

تتشكل الكيلوميكرونات (الشكل 14.20) في الظهارة المعوية لنقل ثلاثيات الغليسيريد طويلة السلسلة إلى الأنسجة. يتم نقل الدهون متوسطة وطويلة السلسلة مباشرة إلى الكبد عبر الدوران البابـــي بدون ضمها في جسيمات البروتينات الشحمية. تلتقط البروتينات الشحمية الصميم البروتينـــي apoC-II من جسيمات البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL وتدور عبر النسج. يتفعل إنزيم ليباز البروتين الشحمي lipoprotein lipase الموجود على السطح الظهاري بواسطة apoC-II ويحرر المزيد من ثلاثي الغليسيريد الذي يتم أخذه بواسطة الأنسجة (الشحم، العضلات، القلب)، ويعاد الغليسيرول إلى الكبد. تزال بقاوة remnants الكيلوميكرون المتدرك بواسطة الكبد ويتم هضمها لضمها في جسيمات البروتين الشحمي وضيع الكثافة VLDL. يميز الكبد بقاوة البروتين الشحمي وضيع الكثافة لأنها تحتوي صميم البروتين apoE، والذي يحصل عليه أيضاً من جسيمات البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL.

البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة
Very Low Density Lipoproteins

تتشكل البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة VLDLs (الشكل 15.20) في الكبد لتنقل الشحوم الكبدية إلى النسيج المحيطي. وهي تكتسب، مثل الكيلوميكرونات، الصميم البروتينـــي apoC-II وapoE من البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL وتحرر المزيد من ثلاثيات الغليسيريد إلى النسيج العضلي الدهني. عندما يخسر VLDLs ثلاثيات الغليسيريد، ينضج إلى جسيمات البروتين الشحمي خفيض الكثافة LDL. إن الاختلاف بين بقاوة الكيلوميكرون وLDL هو وجود apoB-48 في الكيلوميكرونات وapoB-100 في LDL.

التشريـــح ANATOMY

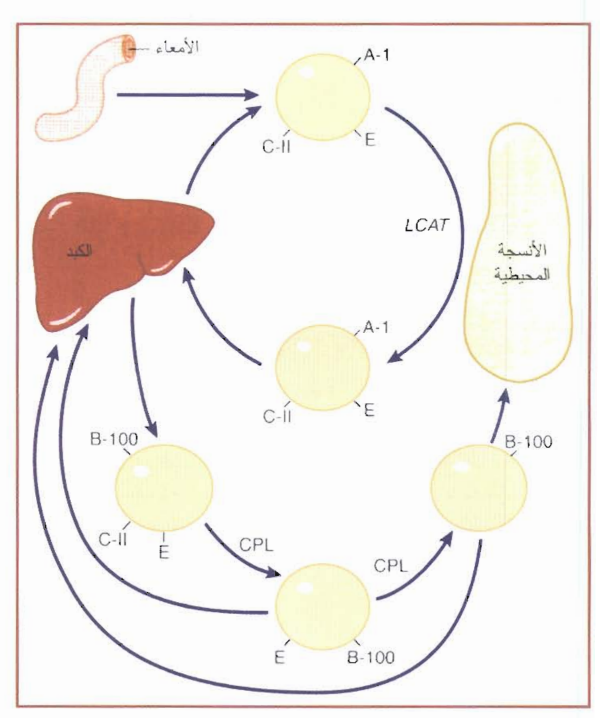
اللمف – الدوران البابي الآخر "Lymphatics-The Other "Portal

تؤخذ جميع المكونات الغذائية، ما عدا الدهون طويلة السلسلة، إلى الكبد مباشرة عبر الوريد البابي الكبدي قبل أن تدخل إلى الدوران العام. لكن طريق الكيلوميكرونات التي تحمل الدهون طويلة السلسلة (بالإضافة إلى الفيتامينات الذوابة في الدهون) تكون عبر اللمف، حيث تدخل إلى موصل الأوردة تحت الترقوة الأيسر left subclavian والوداجي الغائر internal jugular عبر القناة الصدرية.

البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة
Low Density Lipoproteins

يفقد البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDLs، انظر الشكل 15.20) صميم البروتين apoC وapoE، ويحتوي بشكل أولي على apoB-100. يملك هذا الصميم البروتينـــي ميـــداناً domain يتعرف على مســـتقبل LDL في الأنسجة

المحيطية ويرتبط بها. يتبع ارتباط جسيم LDL إلى مستقبله عملية التقام endocytosis وهضم البروتين الشحمي اليحلول lysosomes. يتحرر الكوليستيرول إلى داخل الخلية لاستخدامه لتخليق الغشاء، أو يخزن بشكل إسترات الكوليستيرول.



الشكل 15.20: تآثرات VLDL، LDL وHDL. يختزل VLDLs في الكبد موزعاً محتواه من ثلاثي الغليسيريد إلى الأنسجة وينضج متحولاً إلى LDLs، الذي يقوم بعد ذلك بنقل الكوليستيرول إلى الأنسجة. يتلقى HDLs الكوليستيرول من الأنسجة ويعيده إلى الكبد. يتبادل HDLs أيضاً صميمات البروتينات الشحمية مع VLDLs وLDLs، ليباز البروتين الشحمي الشعيري CPL، ناقل الأستيل كوليستيرول ليستين LCAT، البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة IDL.

البروتينات الشحمية المرتفعة الكثافة
High Density Lipoproteins

تعد البروتينات الشحمية المرتفعة الكثافة (HDLs، انظر الشكل 15.20) مدخرات لتخزين الصميم البروتينـي. بالإضافة إلى وظيفتها في نقل الكوليستيرول، تعد مصدر العديد من أنماط الصميم البروتينـي لجسيمات البروتين الشحمي الأخرى. يعد HDL مثل بروتين شحمي كاسح. في النسيج المحيطي، يلتقط HDL القائض من الكوليستيرول والفسفولبيدات، تؤستر الكوليستيرول بتأثير واحد من مكوناتها الإنزيمية، ناقلة الأسيتيل ليسيتين-كوليستيرول lecithin-cholesterol acetyltransferase (LCAT)، مشكلاً لينوليات الكوليستيرول بشكل رئيسي. تنقل إسترات الكوليستيرول مرة ثانية إلى بقاوة الكيلوميكرون وLDL بواسطة بروتين HDL آخر، هو بروتين ناقل إستر الكوليستيرول cholesterol ester transfer protein (CETP). تعيد البقاوات بعد ذلك إسترات الكوليستيرول إلى الكبد، متممة رحلتها من الأنسجة إلى الكبد.

نقاط رئيسية عن عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

- يكون شلال التجلط له سبيلان يتقاربان لإنتاج معقد العامل V وX المفعل (Va-Xa complex) التي تفعل البروثرومبين، يبتدئ السبيل الخارجي بالعامل النسيجي tissue factor بينما يبتدئ السبيل الداخلي بعوامل التجلط.
- يتضمن تجلط الدم بلمرة تلقائية وانحلال جلطة الفبرين.
- تفعل صمائم البروتينات الشحمية الإنزيمات التي تستقلب البروتينات الشحمية، تؤمن تركيب جسيمات البروتين الشحمي، وتعمل كبروتينات مستقبلات.
- توجد أربعة أنماط رئيسية للبروتينات الشحمية: الكيلوميكرونات (غذاء) وVLDL (كبد) تكون متشابهة في التركيب ووظيفة نقل ثلاثي الغليسيريد إلى الأنسجة، ينقل LDL الكوليستيرول إلى الأنسجة ويعيد HDL الدهون من الأنسجة إلى الكبد.

الباثولوجيا PATHOLOGY

مستقبلات الكاسحة البالعة Macrophage Scavenger Receptors

تعمل البلاعم في وظيفة البلعمة بإزالة المستضدات الغريبة من الجسم. وهي تقوم أيضاً ببلعمة جسيمات LDL المؤكسدة التي ترتبط إلى مستقبلاتها "الكاسحة". هي لا تستطيع هضم LDL المتبدل، لذلك تمتلئ الهيولى باليحلولات lysosomes التي تعطي مظهر رغوة، لذلك، تدعى هذه الخلايا بالخلايا الرغوية foam cells.

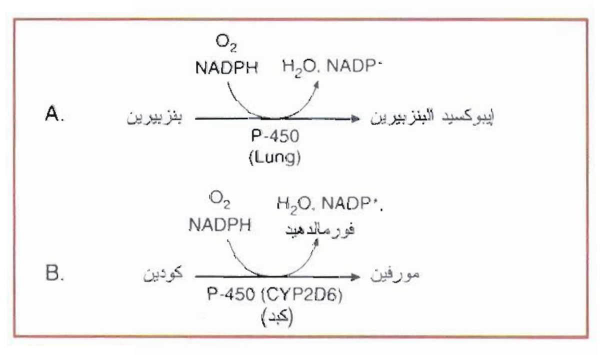
الاستقلاب الكبدي للمركبات الأجنبية بيولوجياً والإيثانول
LIVER METABOLISM OF XENOBIOTICS AND ETHANOL

يحتوي الغذاء على العديد من الكيميائيات غير تغذوية، تسمى المركبات الأجنبية بيولوجياً xenobiotics، وهي تأتـي من المصدرين النباتـي والحيوانـي ويجب أن تزال سميتها وتفرغ. إذا كانت ذوابة في الماء فإنها تفرغ في البول أو

الصفراء. بدلاً من استخدام طريق آخر لإفراغ المركبات الأجنبية بيولوجياً الذوابة في الدهن، يقوم الجسم بتحويلها إلى شكل ذواب في الماء وتفرغ أيضاً في البول والصفراء. الأعضاء الأولية لاستقلاب xenobiotics هي (1) الكبد، الذي يتعرض مباشرةً للكيميائيات الغذائية المنقولة عبر وريد الباب الكبدي، و(2) الرئتان اللتان تتعرضان مباشرةً للكيميائيات المنقولة بالهواء. يتم استقلاب هذه المركبات علة مرحلتين: الأكسدة oxidation (مثل الهدركسلة عادةً، تفاعلات المرحلة 1) والاقتران conjugation (تفاعلات المرحلة 2).

تفاعلات الطور الأول Phase 1 Reactions

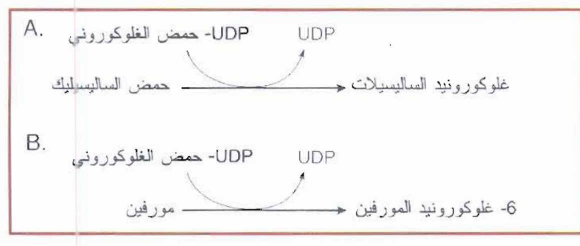
تعد الهدركسلة بواسطة السيتوكروم P-450 هي التفاعلات الأكثر شيوعاً لتفاعلات المرحلة 1. يساهم هذا الإنزيم نفسه في هدركسلة شطر السلسلة الجانبية للهرمونات الستيروئيدية. تعد السيتوكروم P-450 عائلة كبيرة من أنزيمات الأكسدة الحاوية على الهيم والتـــي تتوضع في الشبكة البطانية الداخلية ER والمتقدرات. تعمل بواسطة نقل الكترون من NADPH إلى جزيئة O_2، منشئة جذور O_2 فعالة (الشكل 16.20). بسبب طبيعتها، تستقلب جميع المستحضرات الدوائية تقريباً في الكبد. مادامت أن إنزيمات السيتوكروم P-450 قابلة للتحريض، يمكن للعديد من المرضى أن يظهروا تحملاً لبعض الأدوية، مما يعنـــي ضرورة زيادة الجرعة مع الوقت.



الشكل 16.20: **A**، المرحلة 1 تحول البنـــزبيرين (تدخين سجائر، لحم مشوي على الفحم) إلى إيبوكسيد بنـــزبيرين. **B**، المرحلة 1 تحول الكودين إلى مورفين مع إزالة الفورم ألدهيد وحيد الكربون.

تفاعلات الطور الثاني Phase 2 Reactions

يزيد الاقتران مع حمض الغلوكورونيك، السلفات، الغلوتامين، الغليسين، أو الغلوتاثيون من الذوبان في الماء لـــ xenobiotics وينقص من فعاليتها البيولوجية (الشكل 17.20). تعد هذه خطوة نزع سمية حقيقية، مادامت تفاعلات المرحلة 1 غالباً ما تحول xenobiotics غير الفعالة إلى نواتج سامة.



الشكل 17.20: المرحلة 2 تحول حمض الساليسيليك (A) والمورفين (B) إلى غلوكورونيداتها الذوابة في الماء.

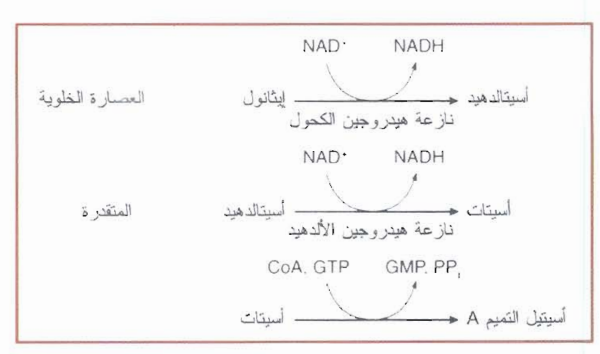
علم الأدوية PHARMACOLOGY

أثر المرور الأول First-Pass Effect

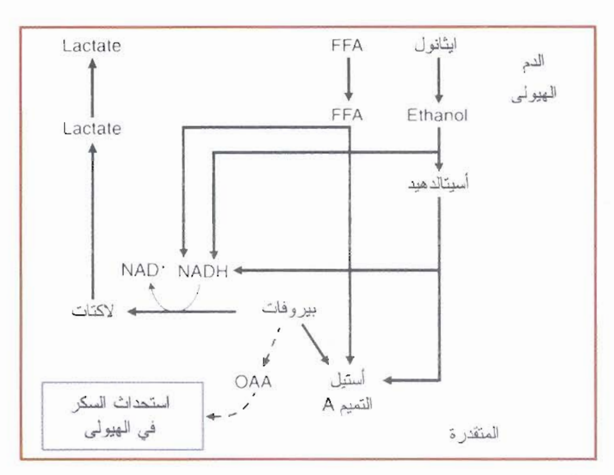
يتوجب على الأدوية التي تعطى فموياً (عكس المعطاة بالحقن الوريدي، الحقن العضلي، تحت اللسان، أو بطريق الأدمة) أن تمر أولاً من الأمعاء إلى الكبد قبل أن تصل إلى الدوران العام. لذلك، للعديد من الأدوية، يتم اختزال معظم الجرعة باستقلاب xenobiotic قبل وصولها إلى الأنسجة، مادام أن بعض الأدوية يستقلب نبيت (flora) المعي أو بإنزيمات هاضمة، يشير أثر المرور الأول إلى التأثير المركب للاستقلاب بالكبد والمعي.

يُعدُّ الإيثانول إما مستقلباً metabolite أو أجنبياً بيولوجياً xenobiotic، اعتماداً على الكمية المستهلكة. عند الاستهلاك المفرط، يتم نزع سمية الإيثانول بواسطة نظام أكسدة الإيثانول الصغروري للسيتوكروم P-450 (cytochtome P-450 microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)). لكنه عندما يستهلك الإيثانول بكمية قليلة، يمكن أن يدخل الإيثانول السبل الاستقلابية الطبيعية. في هذه الحالة، يتم استقلابه وكأنه دهن. يقوم إنزيمان هما، نازعة هدروجين الكحول (العصارة الخلوية) alcohol dehydrogenase ونازعة هدروجين الأستالدهيد (المتقدرة) acetaldehyde dehydrogenase، بتحويل الإيثانول إلى أسيتات (الشكل 18.20). هذا يزيد من نسبة NADH إلى NAD^+ في العصارة الخلوية والمتقدرة، وهذا يؤدي الى مشكلة لدى الكحوليين المزمنين الذين يهملون تناول السكريات. يحرك الزيحان للاستقلاب الصيامي الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد، مضيفاً إلى الأستيل CoA المنتج مسبقاً من استقلاب الإيثانول. وكما في حالة المخمصة

starvation والسكري غير المعالج عندما يصل الأستيل CoA إلى مستويات عالية لفترة مستمرة، يتم تحويل الأستيل CoA لإنتاج الكيتونات التـــي تؤدي لحدوث الحماض الكيتونـــي ketoacidosis. تكون الحالة معقدة أكثر بتأثير النسبة الأعلى لــ NADH إلى NAD^+ على البيروفات. حيث يتحول البيوفات بشكل طبيعي إلى الأوكزالواسيتات oxaloacetate لاستحداث السكر gluconeogenesis أثناء تنادل السكر غير الكافي. لكن بدلاً عن ذلك تتحول إلى لاكتات lactate (الشكل 19.20). هذا لا ينتج الحماض اللبنـــي lactic acidosis فحسب، لكنْ تؤدي لحدوث نقص سكر الدم أيضاً.



الشكل 18.20: إنتاج أستيل CoA من الإيثانول. يزيد هذا السبيل من NADH في خلية الكبد.



الشكل 19.20: تسريب البيروفات إلى لاكتات في استقلاب الميتانول في الحالة الصيامية يتم إنتاج NADH من تحريك FFA واستقلاب الميتانول، مؤدياً إلى تسريب البيروفات بعيداً عن الأوكسالوآسيتات (OAA) واستحداث الغلوكوز باتجاه إنتاج اللاكتات.

نقاط رئيسية عن استقلاب الكبدي لــ xenobioics والإيثانول

- تعد هذه الأجنبيات بيولوجياً كيميائيات لاتغذوية وهي تستقلب في الكبد في طورين: في الطور 1 يضيف السيتوكروم P-450 مجموعة هيدروكسيل إلى الجزيئة الغريبة، وفي الطور 2 تضيف إنزيمات الاقتران جزيئة ذوابة في الماء مثل الغليسين مما يسمح بإفراغها في البول والصفراء. لا تشمل الأجنبيات بيولوجياً فقط الذيفانات والسموم ولكن أيضاً الأدوية العلاجية والإيثانول.

MOHAMED KHATAB

دراسة حالات مرضية Case Studies

الفصل الأول: مفهوم الحمض القلوي
Chapter 1: Acid-Base Concepts

أحضرت طالبة طب عمرها 28 سنة إلى غرفة الإسعاف وهي بحالة إغماء. ضغط الدم لديها 75/40 ونبضها 120، وكان معدل التنفس 32 وكانت تتنفس بشكل سريع وعميق ويتميز نفسها برائحة فواكهية. وقد ذكرت والدتها بأنها كانت تدرس لامتحان كيمياء حيوية وبأنها كانت قلقة جداً بشأن ذلك الامتحان ولعدة أيام، وقد تناولت حقن يومية من الأنسولين منذ أن تم تشخيص داء السكري لديها في عمر 15 دون أن يكون هناك مضاعفات قبل ذلك. وقد أظهرت التحاليل الدموية ما يلي: pH = 72 (الطبيعي 7.45-7.35)، عيار الغلوكوز هو 700 mg/dl، والبيكربونات 10.1 meq/l، كان pCO_2 هو 22 mm Hg (الطبيعي 40-35mm Hg) وتزايد في فجوة الأنيون (anion gap).

1. ما هو سبب الحماض لديها (انخفاض pH)؟
2. ما هي أفضل السبل لمعاكسة الحماض لديها؟
3. كيف يتعلق ارتفاع النبض وتسارع التنفس مع الحماض الخلونـــي لديها؟

الفصل الثاني: بنية وخصائص الجزيئات الحيوية
Chapter 2: Structure and Properties of Biologic Molecules

أدخل إلى قسم الإسعاف مولودة أنثى عمرها 7 أيام بعد حمل كامل وكان لديها ضخامة كبد، يرقان، فشل في النمو وترافق ذلك مع طرح سكاكر مرجعة والبومين في البول. كان المخاض والولادة طبيعيان وكذلك كان وزنها عند الولادة طبيعي 3.7 kg، وكانت قليلة التنامي وصعبة الإرضاع منذ اليوم الأول للولادة. عند إدخالها إلى المشفى كان وزنها قد تناقص إلى 15% دون الطبيعي. بينت نتائج تحليل الدم مستوى طبيعي من الهيموغلوبين وارتفاع قيمة AST وALT في المصل. وكان تحليل البول باستخدام أنزيم الغلوكوز أكسيداز سلبـــي وقد تحملت رضاعة السكروز والمالتوز والغلوكوز والفركتوز بجرعات 2 g/kg إلا أنها تقيأت لدى إرضاعها اللاكتوز.

1. ما هو السكر المرجع الذي وجد بالبول؟
2. ما هي الأنسجة الأخرى التـــي ستتأثر بهذا المرض؟
3. ما هي المادة التـــي تسببت بالأذى المذكور في السؤال 2؟

الفصل الثالث: بنية ووظيفة البروتين
Chapter 3: Protein Structure and Function

أصيبت سيدة في الأربعين من العمر بالخرف والدمع العضلي Myoclonus والضعف وفرط توتر تشنجي (شناج) spasticity. وقد تظاهر لديها رتج مخيخي المنشأ cerebellar ataxia وقد أصيبت بالغيبوبة بوضعة منـــزوع المخ decerebrate posturing وذلك بعد ظهور العلامات العصبية ببضع أشهر، وقد أظهر التشريح المرضي للدماغ بعد الوفاة اعتلال دماغي إسفنجي المظهر وهو ما يتلائم مع مرض كروتزوفيلدت جاكوب creutzfeldt-jakob. يعتقد بأن عدة أشكال من الإعتلال الدماغي بما فيها داء كروتزوفيلدت جلكوب تنتج عن البريونات (prions).

1. ما هو تركيب البريون الذي أدى إلى إصابتها بالإعتلال الدماغي؟
2. ما هي آلية الإصابة بالبريون؟

3. أوجد التشابه ما بين الإصابة بالبريون والتآزر في جزيئة الهيموغولبين؟

الفصل الرابع: الأنزيمات وعلم الطاقة
Chapter 4: Enzymes and Energetics

قام ذكر عمره 30 عاماً بتحديد موعد مراجعة لطبيبه بسبب شعوره بضيق وانزعاج في صدره، وقد شعر بتلك الأعراض أثناء عمله في حديقته، وقد زالت بعد 20 دقيقة من الراحة. في المعاينة السابقة كان مستوى الكوليسترول لديه > 400 mg/dl إلا أنه لم يتبع الإرشادات المتعلقة بنظام حمية خافضة للكوليتسرول. لم يبد فحصه السريري أي اضطرابات، إلا أن مستوى الكوليسترول الصيامي لديه كان 436 mg/dl (الطبيعي < 200 mg/dl) وقد وضع على دواء السيمفاستاتين simvastatin بجرعة 20 mg كل مساء، وتم وصف حمية خافضة للكوليسترول له.

1. حدد الفئة الدوائية التـــي ينتمي إليها السيمفاستاتين، وكيف تعمل تلك الفئة؟
2. يكون السيمفاستاتين فعال في مجال 1 nM، والذي هو أقل بثلاث أمثال الأفة للركازة. تحمل جزء من جزئية السيمفاستاتين تشابه كبير بمتوسط في سبيل تشكيل الميفالونات Mevalonate من HMG-GoA ما هي الآلية المحتملة لتأثير هذا الدواء؟
3. لماذا تؤدي أدوية هذه الفئة إلى انحلال الربيدات rhabdomyolosis مترافق مع بيلة الميوغلوبين؟

الفصل الخامس: الأغشية الخلوية وتنبيغ الإشارات داخل الخلوية
Chapter 4: Membranes and intracellular signal transduction

عادت طالبة طب عمرها 42 عاماً من بعثة طبية إلى غابة مطرية مدارية في أمريكا الجنوبية، وقد تظاهر لديها إسهال مائي، وغثيان ودوار. لدى إدخالها إلى المشفى كانت تعانـــي من أصوات قلب ضعيفة وانخفاض ضغط انتصابـــي، كما استمر الإسهال المؤلف من كميات كبيرة من سائل رائق لديها، وقد تماثلت للشفاء بعد معالجتها بالصادات الحيوية الفموية ومعاوضة السوائل والشوارد لديها.

1. ماهي الأحياء الدقيقة التـــي غالباً ما سنجدها في البراز؟
2. ما هي الآلية الكيميائية الحيوية للإسهال المائي؟
3. ما هو سبب أصوات القلب الضعيفة وانخفاض الضغط الإنتصابـــي؟

الفصل السادس: التحلل السكري وأكسدة البيروفات
Chapter 6: Glycolysis and Pyruvate Oxidation

راجع المستوصف طفل بعمر 9 سنوات مع شكوى تفيد بأنه كان يتصرف ويتكلم بغرابة (كما لو كان مخموراً). وقد أفادت والدته بأن ذلك كان يحصل في بعض الأحيان منذ كان عمره سنة واحدة. وكانت هذه النوبات تحدث بعد فترات إجهاء مثل مرض حموي febrile illness أو تعب. لدى فحص الطفل تبين وجود تسارع في التنفس وتسارع في معدل القلب، وكانت مشيته غير ثابتة وواسعة الخطوات وكان لديه ضعف في الأطراف. أظهرت التحاليل المخبرية ارتفاع اللاكتات بالدم (3.8 mM والطبيعي هو: 0.5-2.2 mM) وارتفاع البيروفات بالدم (0.36 mM، والطبيعي هو: 0.03-0.08 mM) بالرغم من أن نسبة اللاكتات/البيروفات كانت طبيعية. وقد وجد ارتفاع مماثل مع وجود نسبة طبيعية في اللاكتات/ البيروفات في السائل الدماغي الشوكي. كان الألانين مرتفعاً (855µM والطبيعي : 338-472 µM) كانت pH الدم حامضة بشكل طفيف جداً pH = 7.30 (الطبيعي 7.35-7.45). وكان سكر الدم والكيتون طبيعيان. لم تبد خزعة العضلات الهيكلية وجود ألياف حمراء مشرشرة Ragged.

1. ما هو العوز الانزيمي الأكثر احتمالاً؟
2. كيف تحدد فيما إذا كان ذلك هو حماض ناتج عن ثغرة أنيونية high anion gap acidosis.

3. ما هو مسبب التظاهرات العصبية المشاهدة لدى المريض؟

الفصل السابع: حلقة حمض الليمون، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفرة التأكسدية

Chapter 7: Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

اشتكى أستاذ للفيزيولوجيا بعمر 53 سنة من العمر من ألم في الفخذ أثناء ممارسة رياضة الجري لمسافة 4 ميل وذلك خلال إجراء الفحص الطبي السنوي له، لم يكن قد طرأ تغيير ملحوظ على برنامجه في الجري سواء من ناحية السرعة أو المسافة التي يقطعها. كان الألم يحدث فقط خلال الجزء الأخير من الجري ويتوقف مباشرة لدى الانتهاء. وقد كان يجري لمسافة 25-20 ميل أسبوعياً منذ كان في 35 سنة من العمر دون أي مضاعفات ملحوظة. ولديه قصة مخبرية عبارة عن ارتفاع الشحوم بالدم و يتناول جرعة يومية عيارية من دواء الستاتين منذ عامين. كان البروفيل المخبري طبيعياً إلا أن قيمة الكرباتين فسفوكيناز (CPK) كانت مرتفعة 250 IU/L (الطبيعي: 20-200 IU/L)

1. كيف يمكن الربط بين تأثير دواء الستاتين وبين الأعراض لديه؟
2. ما هي المضاعفات الأخرى التي يجب أن يحذر المريض منها؟
3. ما هي الأحياز الخلوية التي تحتوي على كوانزيم Q (Coenzyme Q)؟

الفصل الثامن: استحداث الغلوكوز واستقلاب الغليكوجين

Chapter 8: Gluconegeesis and Glycogen Metabolism

تم فحص ذكر بعمر 6 سنوات من قبل طبيب العائلة بسبب حدوث تعب نوائبي وغثيان ودواخ. وقد وجد لديه في الفحص السريري ضخامة كبدية ملحوظة. أظهرت نتائج التحاليل المخبرية وجود حماض لبني، ارتفاع شحوم الدم، ارتفاع حمض البول المصلي وانخفاض واضح في سكر الدم. ولم يتحول الفركتوز الوريدي إلى غلوكوز.

1. ما هو سبب التعب والغثيان والدوخة لديه؟
2. كيف يتم حصول الحماض اللبني؟
3. ما هو العضو الآخر الذي سيبدي ضخامة؟

الفصل التاسع: سبل السكاكر الثانوية: الريبوز الفركتوز والغالاكتوز

Chapter 9: Minor Carbohydrate Pathways: Bibose, Fructose, and Galactose

راجع العيارات ذكر أسود بعمر 27 سنة بشكوى التعب واصفرار عيونه وراحة يديه. كان لديه ارتفاع في سرعة القلب (HR = 95، الطبيعي 60-90) وشحوب حول الفم وفي قاعدة الأظافر. كان حجم الكبد لديه طبيعي. كان البيليروبين الغير مباشر مرتفعاً و الهيموغلوبين منخفضاً (9.1 g/dL الطبيعي: 13.8-17.2 g/dL). كان قد تم وصف دواء البريماكين primaquine له لدى عودته من رحلة عمل مطولة إلى تايوان وذلك لعلاج الملاريا التي أصيب بها هناك.

1. كيف يمكن الربط ما بين الشحوب في قاعدة الأظافر وحول الفم لديه مع اللون الأصفر في عيونه وراحة يديه؟
2. كيف تتعلق الأعراض الواردة في السؤال 1 بأخذه للبريماكين؟
3. لماذا كان معدل ضربات قلبه متسارعة؟

الفصل العاشر: استقلاب الحموض الدسمة والشحوم الثلاثية

Chapter 10: Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

أدخل طفل ذكر عمره 4 أشهر إلى المشفى بوضع سبات وبعد دخوله بوقت قصير تعرض إلى توقف القلب cardiac arrest وقد تم إنعاشه بنجاح. لدى فحصه تبين لديه ضخامة في القلب وضخامة في الكبد وكان لديه انخفاض في سكر الدم حيث بلغ غلوكوز الدم 15 mg/dL (الطبيعي 60-100

mg/dL). لم يكن لديه حماض أو تخلن ketosis لكن الأمونيا في الدم كانت مرتفعة (300 µg/dL، الطبيعي: <69 µg/dL). دراسات معمقة بينت أن تحمل الغلوكوز والفركتوز والغالاكتوز لديه كان طبيعياً. كان الغلوكوز الصيامي بعد 10 ساعات طبيعي، إلا أن صياماً لمدة 32 ساعة أدى إلى هبوطه حتى 66 mg/dL مصحوباً بارتفاع الشحوم الثلاثية في المصل. وقد أوقف الصيام بعد 32 ساعة نظراً إلى تطور اختلاجات معممة لديه وتوقف في القلب. تم إنعاشه وأعطي غلوكوز وريدي. أبدت خزعات الكبد والعضلات تراكم الشحوم المعتدلة.

1. **هل يعتبر ضخامة الكبد وانخفاض سكر الدم مؤشر على وجود مرض ادخار الغليكوجين؟**
2. **ما هو سبب تراكم الشحوم المعتدلة في الكبد والعضلات لهذا المريض؟**
3. **ما الذي قد يكون السبب في توقف القلب والاختلاجات المرافقة لدى المريض؟**

الفصل الحادي عشر: استقلاب الستيروئيدات والشحوم الأخرى

Chapter 11: Metabolism of steroids and other lipids

كان طفل في الثالثة من العمر يعاني من فرط الضغط واحتباس السوائل. الدراسة المخبرية بينت أن الكورتيزول المصلي كان دون الحد الطبيعي ووجود ارتفاع في مقدار دي هيدرو ايبياندروستيرون dehydroepiandrosterone وزيادة مقدار ACTH المصلي. بالرغم من أنه تم تحديد النمط الجيني على أنه XX من خلال التحليل الوراثي الخلوي إلا أن الأعضاء التناسلية تشير إلى أنه ذكر.

1. **ما هو السبب الأكثر احتمالاً لحدوث ارتفاع الضغط واحتباس السوائل؟**
2. **لماذا تحمل هذه الطفلة المؤنثة جينياً أعضاء تناسلية مذكرة؟**
3. **ما هي الأنسجة التي تحمل الشذوذات الكيميائية الحيوية لدى هذا المريض؟**

الفصل الثاني عشر: استقلاب الحموض الأمينية والهيم

Chapter 12: Amino Acid and Heme Metabolism

أدخلت أنثى بعمر 8 أشهر قسم الإسعاف وهي تعاني من فقد الانتظام otaxia ونوبات من الصراخ. وقد أصيبت بالاهتياج بعد فترة قصيرة من فطامها وتغذيتها بحمية مختلطة كما عانت من تزايد في الإقياء. وكانت تعاني من النوام بشكل متزايد وصل بالنهاية إلى الغيبوبة بعد تناول وجبة غنية بالبروتين. أظهرت اختبارات وظيفة الكبد لديها ارتفاع طفيف في ناقلات الأمين، وبلغت مقدار الأمونيا في الدم لديها 290-700µmol/L (الطبيعي: 25-40 µmol/L). كما كان الغلوتامين بالدم مرتفع أيضاً وpH الدم بلغت 7.5 (الطبيعي: 7.35-7.45). كان السيترولين دون حد الكشف بالدم إلا أن حمض الأوروتي orotic acid كان مرتفعاً. وقد تحسن وضعها لدى وضعها على حمية منخفضة البروتين.

1. **يشير ارتفاع الأمونيا بالدم لدى المريض إلى وجود خلل في حلقة البولة. استناداً إلى المعلومات المتوفرة ما هو العوز الأنزيمي الأكثر احتمالاً؟**
2. **كيف يمكن لارتفاع الأمونيا أن يؤدي إلى الشذوذات السلوكية المشاهدة لدى هذا المريض؟**
3. **كيف يساهم ارتفاع الأمونيا بارتفاع pH الدم؟**

الفصل الثالث عشر: تكامل استقلاب الكاربوهيدرات والشحوم والحموض الأمينية

Chapter 13: Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism

أدخلت طالبة طب بعمر 29 سنة إلى قسم الإسعاف بحالة فقدان الوعي. كان ضغط الدم لديها (بوضع الاستلقاء) 90/45 والنبض 125، ومعدل التنفس 35. لدى رفعها إلى وضع الجلوس هبط ضغط الدم الانقباضي لديها إلى 40. أصوات القلب كانت طبيعية. أشار الفني الطبي في غرفة

الإسعاف إلى وجود رائحة فواكه في نفسها تبين في فحص البول وجود الغلوكوز والخلون. تحليل الدم بين ما يلي: الغلوكوز= 820 mg/dL، آزوت البولة الدموية (BUN)= 36 mg/dL (الطبيعي: 8-23 mg/dL)، PH=7.25 (الطبيعي: 7.35-7.45)، البيكربونات 10 mg/dL (الطبيعي: 21-30 mg/dL) والبوتاسيوم 5.5 mEq/L= (الطبيعي: 3.8-5.0 mEq/L) كان قد تم تشخيص مرض السكري المعتمد على الأنسولين لديها في عمر 13 سنة وكان مضبوطاً بشكل جيد لديها من خلال حقن أنسولين يومية بمقدار 20 U/day. أشار أهل المريضة إلى أنها كانت تدرس من أجل الامتحانات النهائية خلال الأيام الأربعة الماضية وكانت وحيدة في غرفتها معظم ذلك الوقت. وقد لاحظوا مدى توترها بسبب أدائها المتوسط خلال الفصل وبأنها كانت تخشى الرسوب في بعض موادها. كانت المعالجة بالأنسولين النظامي في محلول ملحي معادل التوتر مع البوتاسيوم ناجحاً وقد تم تخريجها في اليوم التالي.

1. لماذا كانت البولة الدموية BUN مرتفعة لدى المريضة؟

2. فسر ضغط الدم لدى المريضة وأعراض معدل ضربات القلب، وبين سبب الانخفاض الفجائي لضغط الدم الانقباضي في وضعية الجلوس؟

3. هل هناك علاقة ما بين الحالة النفسية للمريضة ووجود الحماض الخلونـــي؟ اشرح لماذا.

4. اشرح سبب ارتفاع K المصلي لديها لدى إدخالها، وبين سبب ضرورة إعطائه لها في نظام تستيل المحلول الملحي جنباً إلى جنب مع الأنسولين؟

الفصل الرابع عشر: البورين ــ البيرميدين واستقلاب الكربون الوحيد

Chapter 14: Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

راجع عيادتك ذكر بعمر 50 عاماً بأعراض ألم حاد وتورم في المفصل المشطي السلامي الأول (MTP). كان قد احتفل بعيد ميلاده الخمسون وتناول عشاء مؤلف من شريحة كبيرة من اللحم (ستيك) وكمية أكبر مما اعتاد من النبيذ الأحمر. وهو عادة ما يحد من تناول اللحم الأحمر بسبب وجود قصة سابقة لحصى بولية تبين أنها مؤلفة من حمض البول. تحليل البول أكد ارتفاع حمض البول في البول مع وجود بللورات من البولات. لدى إجراء الفحص السريري تبين ان لديه ترفع حروري (38.3° C) وكان مفصل MTP دافئاً ومحمراً. يبين تحليل الدم ارتفاع في معدل سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) وارتفاع تعداد الكريات البيض. تم تشخيص هجمة نقرص لديه وتم معالجته بالكولشيسين وNSAID لعدة أيام إلى أن تناقص الألم. تم بعد ذلك وصف علاج طويل الأمد بالألوبيرنيول allopurinol له.

1. لماذا تم وصف الكولشيسين له قبل الألوبيرينول؟

2. لماذا لم تتأثر جميع مفاصله؟

3. كيف يرتبط الاحمرار في مفصله ودفئه مع تعداد الكريات البيضاء وESR؟

الفصل الخامس عشر: تنظيم واصطناع وإصلاح الدنا

Chapter 15: Organization, Synthesis, and Repair of DNA

كان قد تم تشخيص وجود ورم ميلانينـــي خبيث Malignant Melanoma للتو لدى عاملة في مزرعة بعمر 25 سنة. وكان لديها حساسية للشمس خلال عمرها ولديها الكثير من النمش freckles ونقاط ابيضاض في المناطق المعرضة للشمس من جسمها. وهناك شذوذات أخرى في جلدها كتوسع الشعيرات telangiectasis والحماميات Erythemea ونقص تصبغ Hypopegmintation. وقد تم تحديد موعد لها لإزالة الورم الميلانينـــي ووصف لها وقاية أكبر من الشمس.

ما هو المرض الجينـــي لدى المريضة الذي أدى إلى تعريضها إلى حدوث الميلانوما الخبيثة؟

ما هو المكون الطبيعي في الجلد الذي يحمي الدنا من أشعة UV؟ أين يتم إنتاجها وما هو مكان توضعها؟

ما هو الشكل الأكثر شيوعاً لسرطان الجلد الناتج عن أشعة

UV وما هي خصائصه؟

الفصل السادس عشر: انتساخ الرنا وضبط التعبير الجيني

Chapter 16: RNA Trabscription and Control of Gene Expression

كان طفل من أصل هندي في السنة الثانية من العمر يعانـــي من عدد متزايد من الإنتانات، كان يتمتع بصحة جيدة عند الولادة إلا أنه ما لبث ان عانـــي من فقدان شهية كبير وأصبح لونه شاحباً. كان أهل الطفل يدعمون غذائه بالحديد لظنهم انه كان مصاباً بفقر الدم، إلا أن الحديد لم يساعد. تحليل الدم بين ان كريات الدم الحمراء لديه كانت تحتوي على الهيموغلوبين A_2 والهيموغلوبين الجنيـــني إلا أنها لا تحتوي على الهيموغلوبين A. تم تشخيص فقر الدم كولي cooleys anemia (بتا ثلاسيميا متماثلة الألائل) وتم إعداد المريض لنقل دم متزامن مع علاج بالديفيروكسامين defero-xamine.

1. **كيف يمكن أن تؤدي طفرات واقعة في مواضع ليست على الأكسونات إلى حدوث خلل في إنتاج مرسال الرنا mRNA الخاص بالبتا غلوبين الطبيعي.**
2. **يتطور لدى بعض المرضى المصابون بفقر الدم كولي حالة تعرف بأنها الاستدامة الوراثية للخضاب الجينـــي HPFH والتـــي تؤدي إلى زيادة حدة الأعراض. ما هو تأثير HPFH على منحنـــي إشباع الأوكسجين ؟**
3. **كيف يساعد الديفيروكسامين في معالجة مرضى الثلاسيميا الذين يتطلبون نقل دم منتظم ؟**

الفصل السابع عشر: اصطناع البروتين وتدركه

Chapter 17: Protein Synthesis and Degradation

راجع أحد أفراد حفظ السلام في أمريكا الجنوبية العيادة بشكوى صداع، وألم في الحلق وحمى، كان مبحوحاً ومصاباً بسعال نحاسي (سعلة جافة)، كانت الجهة البلعومية الخلفية تبدي مادة رمادية غلافية فضفاضة. وقد أشار إلى أنه كان قبل بضعة أيام ينظف كوخاً كان فارغاً لعدة أشهر بسبب موت شاغله بمرض معد. كان زرع مفرزات الحلق إيجابـــي لجرثوم الدفتيريا من نوع كورنـــي باكتر Coryne bacterium diphtheriae.

1. **ما هي الذيفانات الجرثومية الأخرى التـــي تتشارك مع الذيفان المنتج من جرثوم الدفتيريا بنفس آلية العمل. وما هي تلك الآلية؟**
2. **كيف كان من الممكن ان يصاب المريض بالعدوى عند تنظيفه للكوخ ؟**
3. **ما هي خيارات العلاج المتوفرة للمريض؟**

الفصل الثامن عشر : الدنا المأشوب والتقانة الحيوية

Chapter 18: Recombination DNA and Biotechnology

أحضر طفل ذكر في الثالثة من العمر إلى طبيب الأطفال لأنه بدأ بالتعثر بالمشي ولديه صعوبة واضحة في الجري والقفز وصعود السلالم. وقد أصبحت عضلات الربلة لديه متضخمة بشكل واضح. استخدم PCR الماسح لطفرات الحذف لتأكيد تشخيص داء دوشين في الخثل العضلي Duchenene Musculas dystrophy.

1. **ما هو الأساس الجزيئي لمرض دوشين في الخثل العضلي؟**
2. **هل كان من الممكن التنبؤ بمرضه من خلال الأعراض المقدمة من أبويه؟**
3. **ما هي وظيفة الديستروفين Dystrophin؟**

الفصل التاسع عشر: التغذية

Chapter 19: Nutrition

أدخلت طفلة بعمر 13 شهر من أصل إفريقي المشفى بشكوى فشل بالنمو. كانت والدتها قلقة لأنها لم تكن تستطيع النهوض لوضعية الوقوف وقد أصبحت ساقاها مقوستان. سجلها التغذوي بين أنها تعتمد على الإرضاع الطبيعي بشكل كامل وترفض جميع الأطعمة الأخرى. كانت والدتها نادراً ما

تتناول اللحمة أو الخضراوات الخضراء كما كانت تتحاشى جميع مشتقات الألبان بسبب عدم تحمل اللاكتوز. كان نظامها الغذائي الأساسي يتألف من البيض ورقائق الذرة Corn flakes والبطاطا. كانت المريضة محتجزة في المنـــزل عدا عن فترات قصيرة حيث كانت تخرج بلباس ثقيل. لدى إجراء الفحص الطبـــي تبين أن طولها ووزنها كانا ضمن معدل الخمس الأدنـــى fifth percentile. الموجودات الشعاعية بينت توسع في الصفائح المشاشية epiphyseal plates.

ما هو العوز التغذوي الذي يفسر هذه الأعراض؟

لماذا كانت الصفائح المشاشية تبدي توسع؟

ما هي الشذوذات الهيكلية الأخرى التـــي تتظاهر لدى مريض بهذا الداء؟

الفصل العشرون: الكيمياء الحيوية للنسج
Chapter 20: Tissue Biochemistry

راجع ذكر بعمر 30 عاماً طبيب الأسرة بشكوى ضيق تنفس متزايد dyspnea. يقوم بالرياضة في نادي صحي خلال استراحة الغذاء وقد بدأ بملاحظة ضيق النفس خلال العام الماضي، إلا أن ذلك أصبح يحدث الآن حتـــى وقت الاستراحة. يبدي الفحص السريري صدر صهريجي بشكل برميل Barrel shaped مع انخفاض أصوات النفس في كلا الجانبين أبدى التصوير المقطعي المحوسب CT imaging نفاخ شامل للعينبات Panacinar emphysema (بشكل غزل البنات). تم تشخيص عوز α_1 أنتـــي تربسين لديه ووصف له حقن أسبوعية من α_1 أنتـــي تربسين البشرية النقية.

1. **ما هو سبب حاجة الرئة إلى فعالية α_1 أنتـــي تربسين ؟ وأين يتم إنتاجها؟**
2. **كيف يمكن التفريق ما بين النفاخ الناتج من التدخين وذلك الناتج عن عوز α_1 أنتـــي تربسين؟**
3. **كيف يمكن الربط ما بين الصدر البرميلي الشكل وانخفاض إصغاء أصوات التنفس مع النفاخ؟**

MOHAMED KHATAB

إجابات حالات مرضية Case Studies Answers

الفصل الأول: مفهوم الحمض القلوي

Chapter 1: Acid-Base Concepts

1. إن الإضافة Osis يعني طريقة أو سبيل، وغالباً ما يعني ارتفاع أو زيادة. في هذه المريضة، يعود الحماض acidosis إلى عملية التحريك المفرط للدهون. حيث أن نقطة الضبط الوحيدة لأكسدة الحموض الدسمة هي نقطة الليباز الحساسة للهرمون في النسج الشحمية، لذا فجميع الحموض الدسمة المتحررة تؤكسد من قبل الكبد بالمعدل الأعظم. قد يكون التوتر لدى المريضة العائد إلى اختبار الكيمياء الحيوية قد لعب دور بطريقتين: قد تكون قد نسيت أن تأخذ الأنسولين أو أن تكون هرمونات التوتر مثل الأبينفرين والغلوكوكوتيكوئيدات glucocorticoids قد عملت مناهضة للأنسولين مما رفع متطلبها من الأنسولين. يشير ارتفاع سكر الدم لديها إلى أن جسمها لم يكن يحصل على الأنسولين الكافي مما أدى إلى فشل في كبت تحريك الحموض الدسمة الحرة من أنسجتها الشحمية. إن الأكسدة البائية المفرطة لتلك الحموض الدسمة قد قاد إلى إنتاج مفرط لأستيل التميم A (acetyl CoA) في الكبد. يقوم السبيل التسريبي shunt pathway الذي يقوم بالتخلص من أستيل التميم A المفرط بإنتاج الأجسام الخلونية التالية: الأسيتوأستيات وبيتا-هيدوكسي بوتيرات ورفع مستوى هذين المستقلبين الحامضيين بالدم.
2. بما أن الحماض لديها كان ينتج عن التحرر الغير مضبوط للحموض الدسمة من النسج الشحمية، لذا فإن الطريقة الأسلم المباشرة لمعالجة الحماض لديها هي بإعطاء الأنسولين. لدى إزالة مصدر الأجسام الخلونية عن طريق كبت تحريك الدهون، سوف تقوم الآليات الموقية الطبيعية التي تقوم بها الجمل الكلوية والتنفسية (بالإضافة إلى وقاءات الدم مثل البيكربونات والفسفات والهيموغلوبين) بإعادة الـ pH إلى المجال الطبيعي. حيث أن الأنسولين يؤدي إلى إعادة تنظيم Up-Regulation المضخة داخل الخلوية $Na^+/K^+ATPase$، لذا فإنه من الأهمية إعطاء البوتاسيوم أيضاً ذلك أن الأنسولين سوف يؤدي إلى إزالتها السريعة من الدم.
3. إن توازن جملة البيكربونات سوف تزاح باتجاه إنتاج CO_2 من حمض الكربون مع ازدياد تركيز البروتون. لذا فإن الحماض الكيتونـــي سيزيد من معدل التنفس بغية التخلص من CO_2 من الدم. حيث أن البروتونات ستتحد مع البيكربونات لتشكل حمض الكربون، لذا فإن تركيز البيكربونات في الدم سينخفض. إن تزايد معدل النبض يتعلق بشكل غير مباشر وبطريقة أقل وضوحا بالحماض الكيتوني، ذلك أنه يعود إلى معاوضة لهبوط ضغط الدم والذي يعود بدوره إلى هبوط حجم الدم. يقود نقصان حجم الدم في مرضى السكري الغير معالجين إلى البوال الناتج عن تزايد طرح السكر مع البول وتزايد التخلص من الأجسام الخلونية.

الفصل الثاني: بنية وخصائص الجزيئات الحيوية

Chapter 2: Structure and Properties of Biologic Molecules

1. تتلائم الأعراض الظاهرة مع الغالاكتوزيما الوراثي الكلاسيكي. تنتج جميع المشاهدات من تضخم الكبد والنوام واليرقان وفشل النمو من خلل وظيفة الكبد الذي يعود إلى تجمع الغالاكتوز 1-الفسفات. يتراكم هذا المستقلب بسبب الغياب الوراثي المنشأ لأنزيم الغالاكتوز -1-فسفات يوريديل ترانسفيراز galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) وإن تجمع الغالاكتوز-1- فسفات بالخلية الكبدية سوف يؤدي بدوره إلى زيادة إفاضة كمية الغالاكتوز في الدم والبول. إن ارتفاع البيليروبين (اليرقان) يعود أيضاً إلى تخرب الخلية الكبدية بسبب الغالاكتوز-1- فسفات. الفركتوز هو سكر مرجع ويظهر في بول الأطفال المصابين بعدم تحمل الفركتوز الوراثي، إلا أن هذا الرضيع كان يتحمل الإرضاع بالسكروز والفركتوز. السوربيتول والغالاكتيتول هما أغوال سكرية وليسا سكاكر مرجعة بسبب عدم وجود مجموعة الدهيدية فيهما. المالتوز هو ثنائي سكاريد يهضم ليعطي الغلوكوز قبل امتصاصه من الأمعاء.
2. عادةً ما يتطور لدى الرضع المصابون بالغالاكتوزيما الساد cataracts الذي يؤثر على عدسة العين. بالرغم من أن كريات الدم الحمراء (RBC) تحتوي بشكل طبيعي على أنزيم GALT إلا أن تعداد كريات الدم الحمراء الطبيعي للمريض تشير إلى عدم تأثر RBC من العوز الوراثي لأنزيم GALT. إن كل من عضلة القلب والعصب البصري وCNS هي مواضع عرضة للتخرب في كثير من الأمراض الإستقلابية، ولكن ليس للغالاكتوزيميا.
3. إن ارتفاع الغالاكتوز بالمصل سوف يؤدي إلى زيادة انتشار الغالاكتوز إلى عدسة العين حيث تتحول إلى الغالاكتيتول بواسطة أنزيم الألدوز ريدوكتاز (هذا الأنزيم هو ذاته الذي يحول الغلوكوز إلى سوربيتول) يؤدي تراكم عديد الغول Polyalchol هذا إلى تدرك بروتينات العدسة مؤدياً إلى حدوث الساد. في حال تم معالجة

المريض بشكل مبكر بحمية خالية من اللاكتوز يمكن عندها للساد أن يكون قابلاً للعكس.

الفصل الثالث: بنية ووظيفة البروتين

Chapter 3: Protein Structure and Function

1. تتألف البريونات من البروتينات فقط، يمكن للبريونات الحرة المؤشبة والخالية من التلوث بعوامل معدية غير محددة. إن تسبب اعتلال دماغي من المتوقع أن تتضمن العوامل المعدية مجين نووي من أجل تضاعفها. البريونات لا تتضاعف بسبل جينية، بل تقوم بتبديل البروتين البريوني البري النمط الذي ينتج بشكل طبيعي.
2. تتم العدوى بالبروبيونات عن طريق ابتلاع نسج مصابة مثل أنسجة الدماغ. إن البروتين البريوني مقاوم للبروتياز مما يسمح بامتصاصه من الجهاز الهضمي بشكله الكامل. لدى وصول البريونات الممتصة إلى الدماغ تخلق ألياف اميلوئيدية عن طريق التماس مع البريونات الطبيعية ذات النمط البري والتي تقوم بدورها بوظيفة غير مفهومة على سطح العصبونات. تتحول البنية الثانوية للبروتين البريونـــي ذات النمط البري (PrP) من نمط الحلزون α ‏(α-helical) السائد إلى بنى غنية بالصحيفة المطواة β ‏(PrP sc). إن بنية الصحيفة β هي العامل الذي يضفي خاصية مقاومة البروتياز.
٣. تشبه العدوى بالبريونات التآزر في الهيموغلوبين حيث أن كلاهم يتضمن تحريض تغيير في هيئة البروتين من خلال التماس الفيزيائي. لدى ارتباط ثمة موحود ضمن جزئية الهيموغلوبين بالأكسجين فإنه يخضع لتبدل في الهيئة ويقوم من ثم بتحريض نفس التبدل في موحود مجاور من خلال التواصل من خلال التماس فيزيائي (كسر الجسور الملحية). وبشكل مشابه لدى حدوث تماس ما بين بروتين بريوني مع بروتين بريوني من نمط بري، فإن ذلك يحرض شكل جديد ثابت يتضمن إعادة ترتيب البنية الثانوية فيه. في كلتا الحالتين حدث تبدل في الهيئة من خلال التماس الفيزيائي.

الفصل الرابع: الأنزيمات وعلم الطاقة

Chapter 4: Enzymes and Energetics

1. يصنف السيمفاستاتين ضمن مجموعة مثبطات اصطناع الكولسترول والتي تدعى الستاتينات statins وهي تعمل كمثبطات لأنزيم HMG-CoA reductase وتقوم بإحصار الخطوة البادئة والتي هي الخطوة المحددة لمعدل التفاعل في سبيل اصطناع الكولسترول، وقد تم وصفها للمريض كمساعد للحمية الخافضة للكولسترولم.
2. الآلية الشائعة لجميع أدوية الستاتينات هي كونها مضاهئ للحالة الإنتقالية. وهي من ضمن أقوى المثبطات الأنزيمية حيث تعمل بتراكيز منخفضة جداً، تتميز مضاهيات الحالة الإنتقالية ببنية تطابق الركيزة بعد أن تكون قد خضعت لتبدل بنيوي في الموقع الفعال لدى تحولها لتعطي المنتج. وحيث أنها تعمل في الموضع الفعال لذا فهي مثبطات تنافسية.
3. يعود انحلال الربيدات المحرض بالستاتينات إلى تأثيرها على اصطناع تميم الأنزيم Q ‏(CoQ Coenzyme) يتضمن سبيل الكوليسترول متوسطات ايزوبرينوئيدية Isoprenoid والتي تستخدم في اصطناع الذيل الفحمي المؤلف من 10 وحدات لل CoQ. بالتالي فإن تثبيط اصطناع الكولسترول سيحد من توافر وحدات الإيزوبرينوئيد اللازمة لإصطناع CoQ واللازمة أيضاً لعملية إضافة الرينوئيد prenylation الى البروتينات التكاملية للاغشية الخلوية (انظر الفصل 5). إن انخفاض تركيز CoQ سيؤدي الى زيادة انتاج O_2 الفعالة (ROI) التي تؤدي بدورها الى تخرب المكونات الخلوية بواسطة الجذور الحرة. إن الخلية العضلية ذات الأذية الحادة سوف تسرب مكوناتها، مثل الميوغلوبين إلى الدم مؤدية إلى حصول ارتفاع الميوغلوبين الدموي Myoglobenemia وبيلة الميوغلوبين Myogloinuria.

الفصل الخامس: الأغشية الخلوية وتنبيغ الإشارات داخل الخلوية

Chapter 4: Membranes and intracellular signal transduction

1. إن هذا المريض مصاب بالكوليرا، التي يسببها Vibrio Cholerae. ينتج هذا الجرثوم ثمة ذيفان يحرض الأعراض من خلال التدخل بالتوازن الشاردي في الأمعاء عن طريق تأثيره على بروتينات Gs في خلايا اللمعة. لا يوجد مكون التهابي في هذا المرض فهو محرض بالذيفان. يمكن لبروتينات G أن تتثبط أيضاً بالذيفان المعوي الناتج عن *E. coli* المولدة للذيفانات المعوية Enterutoxigenic *E.Coil* وهي من الأمعاء الدقيقة التي تؤدي الى حدوث اسهال المسافرين.
2. يرتبط ذيفان الكوليرا بقوة بالفانغليوزيد G_{M1} ‏(Gm1 ganglioside) في أغشية الخلايا للأمعاء. يدخل موحود من الذيفان إلى السيتوبلازما ويشحذ إضافة الريبوزيل Ribosylation إلى بروتينات G عن طريق cAMP مؤدياً إلى تفعيلها الدائم. يؤدي ذلك إلى تنبيه نقل الكلور إلى لمعة الأمعاء، مؤدياً إلى حدوث إسهال إفرازي، لذا فإن ارتفاع cAMP في لمعة الأمعاء "يعادل" إفراز الماء والشوارد الى اللمعة.
3. من الممكن أن يكون انخفاض الضغط الانتصابي ناتجاً عن نفاذ الحجم.إن تناقص حجم الدم يؤدي إلى تناقص النتاج القلبي من خلال نقصان طليعة التحميل Preload. إن تناقص حجم الدم في حجرات القلب سيؤدي أيضاً إلى حصول ضغط أقل لدى إغلاق الصمامات أثناء الانقباض مؤدياً بالتالي إلى تناقص أصوات القلب.

الفصل السادس: التحلل السكري وأكسدة البيروفات
Chapter 6: Glycolysis and Pyruvate Oxidation

1. يشير وجود كلاً من اللاكتات والبيروفات في آن واحد إلى فشل في استقلاب البيروفات. في حال كانت اللاكتات وحدها مرتفعة لكان ذلك مؤشراً على وجود ثمة حالة تسبب ارتفاع NADH مثل نقص التأكسج أو استهلاك الكحول. يمكن أن ينتج الفشل في استقلاب البيروفات عن عوز أنزيم البيروفات كاربوكسيلاز إلا أن ذلك أيضاً تم نفيه حيث أنه سيتزامن بتلك الحالة بانخفاض سكر الدم (مكان سكر الدم الطبيعي) كما يمكن أن يكون ناتجاً عن مرض متقدري mitochondrial disease إلا أن هذا الاحتمال مستبعد أيضاً وذلك بسبب غياب الألياف الحمراء المشرشرة (وجود الاليات الحمراء المشرشرة نوعي لتشخيص عوز المتقدرات). المسبب الوحيد والأكثر احتمالية لارتفاع البيروفات ديهدروجينار هو عوز في معقد انزيم البيروفات ديهدروجينار أو أنزيم الفسفاتاز البيروفات ديهدروجيناز الذي هو ضروري للحفاظ على الشكل الفعال للمعقد.
2. تشير الفضوة الأنيونية anion gap إلى الأنيونات في المصل عدا عن البيكربونات والبوتاسيوم. عادة ما تمثل الفضوة الأنيونية بالبروتينات البلازمية (الطبيعي 16 mEq/L) إلا أنه عند تراكم الحموض العضوية مثل اللاكتات في المصل فإن القدرة الموقية الطبيعية للبيكربونات ستؤدي إلى استبدال الحمض العضوي بانيون البيكربونات. يشاهد هذا الارتفاع في الفضوة الأنيونية في العديد من الحالات مثل داء السكري والتي تؤدي إلى حدوث حماض استقلابي.
3. يؤدي عوز معقد البيروفات ديهدروجينار (PDC) إلى حرمان الدماغ من مصدر الطاقة الوحيد له، ذلك أنه يعتمد على الغلوكوز كلية كمصدر للطاقة عدا عن حالات المخمصة الفائقة (حيث يستطيع عندها استعمال الأجسام الخلوية). بما أن PDC يقوم بربط البيروفات الناتجة عن تحلل الغلوكوز مع حلقة حمض الليمون والفسفرة التأكسدية لذا فإن انخفاض في معدل هذه الفعالية سوف يؤدي إلى انخفاض فعالية حلقة حمض الليمون. يمكن للدماغ أن يستخدم الحموض الأمينية التي يتم نقل الأمين فيها لتعطي مكونات في حلقة حمض الليمون، إلا أن كل حمض أميني يدخل في الحلقة يجب أن يقابل مع أستيل التميم A (acetyl CoA) من سبيل PDC. اعواز PDC تقود إلى شذوذات نمائية وتنكسية كما يظهر في التصوير المقطعي المحوسب أو في التصوير بالرنين المغناطيسي. إن كل من ضمور الدماغ والتوسع البطيني وعدم تكون الجسم الثفني أو الأهرام النخاعية تتزامن في الكثير من الحالات مع عوز PDC.

الفصل السابع: حلقة حمض الليمون، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفرة التأكسدية
Chapter 7: Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

1. إن أدوية الستاتينات هي مثبطات تنافسية لأنزيم HMG-CoA ريدوكتاز وهي الخطوة المحددة لمعدل اصطناع الكوليسترول. إن الألم العضلي Myalagia لا يكون ناتج عن انخفاض معدل اصطناع الكوليسترول بل عن نقصان أحد طلائع سبيل اصطناع الكوليسترول أي الإيزوبرين Isoprene. تضاف هذه الوحدة الكارهة للماء والمؤلفة من خمسة فحوم إلى العديد من الجزيئات الحيوية لتساعد في إذابتها في البيئة الشحمية للأغشية في حال تميم الأنزيم Q، يتم بلمرة عشر وحدات إيزوبرين على شكل ذيل خطي كاره للماء (انظر الشكل 3.7) وترتبط به. إن انخفاض توافر الإيزوبرين بسبب الستاتين سيؤدي أيضاً إلى انخفاض كمية تميم الأنزيم Q في السلسلة الناقلة للإلكترون مما يقود إلى نقصان النتاج الطاقي ATP في ميتوكندريا العضلات.
2. في الحالات الحادة التي يكون المرضى فيها ذووي حساسية مفرطة لتأثير الستاتين، يمكن للألياف العضلية أن تصاب بأذية مرضية (اعتلال عضلي) مؤدية إلى حدوث انحلال الربيدات مع فشل كلوي حاد ثانوي لبيلة الميوغلوبين. تنتج بلية الميوغلوبين عن أذية حادة للألياف العضلية (انحلال الربيدات) مما يسمح للميوغلوبين بالتسرب إلى مجرى الدم والعبور إلى البول. في هذه الحالة لدينا: كانت CPK مرتفعة بشكل طفيف مما يشير على إنذار مبكر وإن لم يكن مرضي. يتميز الاعتلال العضلي بقيم CPK أعلى من ١٠ أضعاف الطبيعي. من المضاعفات الأخرى التي قد تنتج عن الستاتينات حدوث الأذية الكبدية، والتي عادة ما تكشف بارتفاع أنزيمات ناقلات الأمين بالمصل. كانت اختبارات الدم لهذا المريض والتي شملت معايرة ناقلات الأمين طبيعية.

٣- إن موقع ووظيفة تميم الأنزيم Q المعروف هي الغشاء الداخلي للمتقدرات، حيث هي مكون من سلسلة نقل الإلكترون.

الفصل الثامن: استحداث الغلوكوز واستقلاب الغليكوجين
Chapter 8: Gluconegeesis and Glycogen Metabolism

1. إن التعب والغثيان والدواخ هي جميعها تشكل أعراض انخفاض سكر الدم. عادة ما يكون تاثير سكر الدم المنخفض على الجملة العصبية المركزية (CNS) متواسطاً من خلال الجهاز العصبي المستقل ويمكن أن يؤدي أيضاً إلى حدوث التعرق والارتعاش والخفقان. يعرف تأثير انخفاض غلوكوز الدم على CNS بأنه اعتلال عصبي بنقص السكر Neuroglycopenia.
2. الحماض اللبني هو ناتج غير مباشر لزيادة البيروفات الذي يعود إلى زيادة تحلل السكر. إن هذا المريض مصاب بداء Von-Gierke's الذي ينتج عن عوز فعالية أنزيم غلوكوز -6- فسفاتاز. يؤدي كل من تحلل الغليكوجين واستحداث الغلوكوز في الكبد إلى إنتاج الغلوكوز -6- فسفات من أجل التحول إلى غلوكوز. إلا أن عوز الغلوكوز -6- فسفاتاز ستؤدي إلى انتاج مفرط للغلوكوز -6- فسفات في الخلية. وهذا يؤدي إلى دفع طريق التحلل نحو تشكيل

البيروفات، إلا أن البيروفات المتشكلة ستمنع من الدخول إلى حلقة حمض الليمون ذلك أن الحموض الدسمة تقوم بإنتاج كميات كبيرة من الأستيل- CoA لذا يتم تحويل البيروفات باتجاه اللاكتات التي تتسرب إلى مجرى الدم.

3. تصبح النبيبات الكلوية متضخمة أيضاً في هذا المرض وذلك يعود إلى نفس أسباب تضخم الكبد (مثال: تحفيز سنثاز الغليكزجين بواسطة G6p). تعتمد النبيبات الكلوية على أنزيم الغلكوز -6- فسفاتاز من أجل تحرير الغلوكوز الحر إلى الدوران ولدى ارتفاع تركيز G6P يتم تنشيط سنثاز الغليوكوجين لاصطناع الغليكوجين.

الفصل التاسع: سبل السكاكر الثانوية: الريبوز الفركتوز والغالاكتوز

Chapter 9: Minor Carbohydrate Pathways: Bibose, Fructose, and Galactose

1. يعود الشحوب إلى فقر الدم.هيموغلوبين الدم اخفض من الطبيعي مما يشير إلى فقر الدم. عندما يكون فقر الدم ناتجاً عن انحلال دموي متسارع يتحرر عندها الهيموغلوبين إلى الدوران بكميات تفوق قدرة الكبد على على اقترانها من أجل تسهيل إطراحها. بالنتيجة يصبح البليروبين الغير مقترن والذي هو شديد الانحلال بالدسم محتجزاً ضمن الأنسجة، وخاصة في الأنسجة الشحمية كالجلد. بالتالي فإن اللون الأصفر الذي يشار له باليرقان يعود إلى ارتفاع البيلليروبين الغير مباشر.
2. لدى هذا المريض عوز بأنزيم غلوكوز 6 فسفات ديهروجيناز (G6PD) وهو اضطراب مرتبط بالصبغي X (X-Linkeil) يشاهد في 15% من الذكور الأمريكان السود. أدى تعرض كريات الدم الحمراء لديه إلى البريماكين إلى حدوث فقر دم انحلالي. يقوم البريماكين بخلق جذور O_2 الحرة التي عادة ما تعدل بالغلوتاثيون بيروكسيدان. إلا أن مايدعم فعالية الغليوتاثيون بيروكسيداز هو NADPH الذي ينتج في سبيل البنتوزفسفات. لذا فإن عوز G6PD سينقص من NADP' المتاح ومن قدرة الغلوتاثيون بيروكسيداز على حماية غشاء الكريات الحمراء من التخرب التأكسدي.
3. يكون المرضى المصابون بفقر الدم غير قادرين على نقل كمية كافية من الأكسجين إلى الأنسجة، مما يؤدي إلى زيادة معاوضة في معدل القلب. يمكن أن يترافق ذلك مع درجة متوسطة من ضيق النفس والذي يكون مؤشر آخر على نقصان الأكسجة في الدم.

الفصل العاشر: استقلاب الحموض الدسمة والشحوم الثلاثية

Chapter 10: Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

1. لدى هذا المريض عوز بالكارنيتين الذي يحدث أيضاً ضخامة كبد ونقص سكر الدم. بالرغم من أن أمراض ادخار الغليكوجين غالباً ما تتظاهر بنقص سكر الدم وضخامة كبد إلا أن هناك نوع واحد فقط يؤدي إلى حدوث ضخامة قلب ويترافق بفشل قلبي. مع ذلك فإن الخزعات النسيجية في تلك الحالة كانت ستبدي تراكم الغليكوجين ضمن الليزوزومات وليس تراكم بالشحوم.كما أن داء فون جيرك (Von Gerke's) كان ليبدي نقص سكر دم صيامي فيحدث خلال ساعات قليلة من بعد الوجبة الأخيرة وليس بعد 32 ساعة كما شوهد لدى هذا المريض. إضافة إلى ذلك فإن مريض بداء فون جيرك سيظهر لديه كل من التحمض والتخلن لكن هذا المريض لم يكن لديه أي منهما.
2. لا تعتبر الشحوم المعتدلة المتراكمة مكونات طبيعية لأنسجة الكبد والعضلات. والسبب في وجودها يعود إلى عدم القدرة على نقل الحموض الدسمة إلى المتقدرات حيث تخضع إلى الأكسدة البائية. تزاح التراكيز المتزايدة من الحموض الدسمة الحرة إلى السبيل المسؤول عن تشكيل الشحوم الثلاثية بتلك الشروط وتتكدس الشحوم الثلاثية بشكل قطرات. إن ذلك يحدث بحالة الصيام فقط حيث يتم تحريك الشحوم الثلاثية من النسج الشحمية إلى الأنسجة بطريق وحيد الإتجاه.
3. إن عضلة القلب نشيطة جداً وتعتمد بشكل كبير على الاستقلاب الهوائي للحصول على الطاقة. يكون إما الغلوكوز أو الحموض الدسمة مطلوبة من أجل الاستقلاب الهوائي لكن في هذا المريض يكون كلاهما قليلا التوفر أثناء الصيام. لا يستطيع هذا المريض اصطناع الغلوكوز، حيث أن الطاقة التي تزودها الحموض الدسمة الحرة تكون غير متوفرة بسبب عوز الكارنيتين. وبالمثل إن عوز الكارنيتين يمنع الاستعمال المباشر للحموض الدسمة من قبل عضلة القلب. يمكن لنقصان الطاقة الكبير أن يقود إلى عدم القدرة على إيصال دفعة استثارية وإلى توقف القلب. بالرغم من أن الدماغ لا يعتمد على الحموض الدسمة للحصول على الطاقة إلا أنه يمكن لنقص سكر الدم الفائق أن يفسر ظهور النوبات.

الفصل الحادي عشر: استقلاب السيترويئدات والشحوم الأخرى

Chapter 11: Metabolism of steroids and other lipids

1. لدى المريض عوز في فعالية β11-هيدروكسيلاز. والزيادة الناتجة في دي أوكسي كورتيكوستيرون deoxycorticosterene يؤدي إلى احتباس السوائل الذي يعزى إلى احتباس الصوديوم. إن احتباس السوائل هو سبب فرط الضغط.
2. أدى تناقص الكورتيزول المفرز إلى أن قامت النخامى بتحرير كميات متزايدة من ACTH كإشارة لمعاوضة نقيصة الكورتيزول، حيث أن ACTH ينشط أنزيم الديسمولاز Desmolose الذي ينتج

البريجنينولون Pregnenolone لذا فإن إنتاج البروجيستيرون سيزداد أيضا. يقود ذلك إلى زيادة اصطناع التستوستيرون. الذي يؤدي إلى تذكير الأعضاء التناسلية.

3. يؤثر عوز β11-هيدروكسيلاز في المنطقة الكبيبية لقشر الكظر، حيث يتم تحويل ١١-ديوكسي كورتيكوستيرون إلى كورتيكوستيرون. كما يؤثر في المنطقة الحزمية من قشر الكظر حيث يتم تحول ١١-ديوكسي كورتيزول إلى الكورتيزول.

الفصل الثاني عشر: استقلاب الحموض الأمينية والهيم
Chapter 12: Amino Acid and Heme Metabolism

1. العيب الأكثر احتمالية هو الأورنيتين ترانس كاربامويلاز ornithine trans carbomoylase وإن أي عوز في ما قبل ذلك سيؤدي إلى ارتفاع السيترولين وكذلك الأمونيا، إلا أنه لا يوجد سيترولين في دم المريض. إضافةً إلى ذلك فإن عوز الأورنيتين ترانس كاربامويلاز عادةً ما يترافق مع ارتفاع في حمض الأوروتي orotic acid، ذلك أن تراكم الكاربامويل فسفات يؤدي إلى دفع سبيل اصطناع البيريميدين.

2. تعمل الأمونيا على الإخلال بالانتقال العصبي الطبيعي بعدة طرق. تؤدي الأمونيا إلى زيادة التربتوفان عبر الحاجز الدموي الدماغي/ مما يقود إلى زيادة مستوى السيروتونين (serotornin) الذي هو أساس فقد الشهية في حال فرط الأمونيا في الدم. يترافق فرط أمونيا الدم المزمن أيضاً بازدياد الانتقال العصبي التثبيطي والذي يعود إلى التنظيم السفلي (Down-Regulation) لمستقبلات الغلوتامات بسبب تراكم الغلوتامات الخارج مشبكية. قد يقود ذلك إلى تراجع في الوظيفة الفكرية وتناقص في الوعي والغيبوبة. كما تؤدي الغلوتامات خارج الخلوية إلى تفعيل مستقبل N ميتيل -D- أسبارتات (NMDA) مؤديةً إلى حصول النوبات في فرط أمونيا الدم الحاد.

3. يمكن للأمونيا أن تطرح عن طريق الكلية من خلال نزع أمين الغلوتامين بوساطة أنزيم الغلوتاميناز وأنزيم الغلوتامات ديهدروجيناز. تنتشر الأمونيا المتحررة في الخلايا النبيبية إلى لمعة النبيبات حيث تحتجز بشكل ـــ أمونيا مشحونة عن طريق التفاعل مع البروتونات. إن هذا يؤدي إلى سحب البروتونات من الدم مؤدياً إلى رفع الـ pH. يحدث استهلاك آخر للبروتونات لدى تحول الـ α كيتوغلوتارات الناتجة بوساطة أنزيم الغلوتامات ديهدروجيناز إلى غلوكوز عبر سبيل استحداث الغلوكوز.

الفصل الثالث عشر: تكامل استقلاب الكاربوهيدرات والشحوم والحموض الأمينية
Chapter 13: Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism

1. تمثل ارتفاع البولة Bun تحريك الحموض الأمينية لاستخدامها في الكبد من أجل دعم استحداث الغلوكوز. إن هذا يحدث لنفس الأسباب التي من أجلها يتم تحريك الحموض الدسمة لدرجة أنها ستنسكب من السبيل المولد للكيتون Ketogene لإنتاج الأجسام الخلوية الحامضة. إن غياب الأنسولين يسمح بحدوث كلتا العمليتين بمعدلات أعظمية. وهذا ما يشابه حالة الصيام المطول حيث تهبط مستويات الأنسولين ويجب تحريك الحموض الأمينية والحموض الدسمة باتجاه الكبد من أجل إنتاج الغلوكوز.

2. يعود انخفاض ضغط الدم إلى ما دون الطبيعي إلى استنزاف الحجم يشير ظهور الغلوكوز والكيتون في البول إلى أنه يتم أيضاً سحب الماء من الدم، ذلك أن كلتا الجزيئتين ترتبط بالماء. يشير مصطلح البوالة diabetes إلى البوال المفرط. إن ضغط الدم تابع للنتاج القلبي والمقاومة المحيطية. في هذه الحالة أدى حجم الدم المنخفض إلى خفض النتاج القلبي مؤدياً بذلك إلى خفض ضغط الدم. ارتفاع معدل القلب هي محاولة معاوضة الهدف منها الحفاظ على ضغط الدم بزيادة النتاج القلبي. يدعى انخفاض ضغط الدم لدى نهوض المريض إلى وضعية الجلوس بنقص ضغط الدم الانتصابي وهو يعود إلى عدم القدرة على السحب من جميعة الدم الموجود بشكل طبيعي بالجملة الوريدية والمتاح لزيادة النتاج القلبي.

3. كان هذا المريض تحت ضغط نفسي حاد لبضعة أيام، وقد تم خلال تلك الأيام ارتفاع كل منة الايبينفيرين (هرمونات الإجهاد قصير الأمد) وغلوكوكورتيكوئيد (هرمونات الإجهاد طويلة الأمد). يؤثر الإيبينفرين بتحريك الحموض الدسمة الحرة مساهماً بذلك بحدوث الحماض الخلوني وكذلك بتحريك الغليكوجين الكبدي مساهماً برفع غلوكوز الدم. تتمتع الغلوكورتيكوئيدات بتأثير مضاد للأنسولين من خلال تأثيرها بالتنظيم التحتي لـــ IRS-1 يعمل كلا الهرمونين على انقاص تأثيرحقن الأنسولين للمريض. ليس من المعروف فيما إذا كانت حالة الإجهاد لدى الطالب قد قادتها أيضاً إلى إهمال حقن الأنسولين اليومية.

4. يتأثر تركيز K^+ بشكل جزئي بمستويات Na^+/K^+-ATPase في الأنسجة يميل الأنسولين إلى التنظيم الخلوي لهذا الناقل الغشائي في حين يحصل تنظيم سفلي في حال غياب الأنسولين. لذلك كانت مستويات K^+ المصلي لدى هذا المريض مرتفعة بسبب انخفاض نقلها الطبيعي إلى الأنسجة. من أهم عوامل الاخطار لمريض مصاب بنوبة الحماض الخلوني يكمن في أن إعطاء الأنسولين الذي يترافق مع تنظيم علوي للناقل سوف يخلق وإن كان بشكل مؤقت هبوط حاد في التركيز المصلي للبوتاسيوم. الإعطاء المتزامن لـــ K^+ مع الأنسولين سوف يمنع حصول هذا الانخفاض.

الفصل الرابع عشر: البورين ـــ البيرميدين واستقلاب الكربون الوحيد
Chapter 14: Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

1. لا يعالج الكولشيسين ارتفاع حمض البول، لكنه يتدخل بالاستجابة

الالتهابية. يعمل الكولشيسين بإحصار بلعمة الكريات البيضاء مثل المعتدلات لبللورات البولات. إن بللورات بولات الصوديوم فريدة من حيث أن بنيتها الإبرية تقوم بثقب الليزومات مؤدية إلى تحرير أنزيماتها الهاضمة إلى السيتوبلاسما. وهذا يحدث أيضاً في الأنسجة الزليلية مؤدية إلى تخرب تلك الأنسجة. يقوم التخرب النسيجي الناتج عن تأثير الأنزيمات الهاضمة بتطوير دورة تخريبية للمحافظة على ذاته بحيث يتم جلب المزيد من الكريات الحمراء إلى المنطقة المتأذية. إن قطع الاستجابة البلعمية سيقطع وينقص من العملية الالتهابية. تقوم خطة العلاج طويلة الأمد بالالوبيرينول بإحصار التشكل المفرط لحمض البول ويؤدي إلى زيادة متوسطات تدرك البورين مثل الهيبوكزانتين والكزانتين. ليس لأي من هذين المتوسطين ميل لتشكيل البللورات وكلاهما منحل بالماء مما يسمح بالتخلص منهما بسهولة عبر الكلية.

2. تتأثر مفاصل الأطراف بتشكيل بللورات بولات الصوديوم لأنها أبرد من المفاصل المتوضعة مركزياً. تكون انحلالية بولات الصوديوم أقل في الأطراف الأبرد وتتبلور بسهولة أكبر. إن تركيز بولات الصوديوم هو نفسه في جميع المفاصل. يتشكل لدى الرضع المصابون بالنقرص الثانوي إما لداء ثون جيرك (أمراض ادخار الغليكوجين من النمط 1) أو لمتلازمة ليش نيهان Lesch-Nyhan رمل برتقالي في الحفاض ذلك أن البول المشبع بحمض البول سوف يهبط إلى حرارة تسمح ببللورة حمض البول.

3. ينتج تعداد الكريات الحمراء وارتفاع ESR عن العملية الالتهابية. ينبه التخرب النسيجي الناتج عن التعرض للأنزيمات داخل الخلوية الهاضمة عملية التهابية فعالة والتي تستمر إلى أن يتم إصلاح التخرب النسيجي. يعود احمرار المفصل وسخونته إلى التأثير الموضعي للدواء التلقائي autacoids الذي يحرض على توسع الأوعية.

الفصل الخامس عشر: تنظيم واصطناع وإصلاح الدنا
Chapter 15: Organization, Synthesis, and Repair of DNA

1. المريضة مصابة بجفاف الجلد المصطبغ Xeroderma pigmentosum وهو مرض جيني ينتج عن عوز واحد من أنزيمات إصلاح قطع الدنا الثمانية المختلفة (من XPA إلى XPG). التشوهات الجلدية المشاهدة جميعها وصفية لهذا المرض حيث إن غياب الإصلاح سيثبط الجينات الطبيعية ويخلق نسائل شاذة في الجلد. ينشأ النمش والنقاط البيضاء من نسائل لهذه الطفرات.

2. الوقاية الطبيعية من UV في الجلد تعود إلى بروتين الميلانين، والذي ينتج كلية من بلمرة التيروزين. تقوم حلقة التيروزين بامتصاص أشعة UV ومنعها من الوصول إلى النواة. يتم احتواء الميلانين ضمن جسيمات ميلانينية melanosomes والتي تنقل من الجسيمات الميلانينية المصنعة لها إلى الخلايا الكيراتينية keratinocytes في الطبقة القاعدية والطبقة الشائكة. وهي من ثم تتوضع بعيداً (على الطبقة المشمسة) عن النواة.

3. كارسينوما الخلية القاعدية هي أكثر أشكال سرطان الجلد شيوعاً، تنتج عن التعرض المزمن لأشعة UV. وهي سرطان غير نقيلي يرتشح ضمن الأنسجة العميقة المجاورة للمنشأ، والتي عادة ما تكون تلك المناطق من الجسم المعرضة للشمس. تنشأ من طبقة الخلايا القاعدية للبشرة وتنتشر من ثم منها لتغزو الأدمة المبطنة.

الفصل السادس عشر: انتساخ الرنا وضبط التعبير الجيني
Chapter 16: RNA Trabscription and Control of Gene Expression

1. يمكن إحصار اصطناع الرنا للبتاغلوبين الطبيعي بحدوث طفرة في موضع المحفز والتي تمنع ارتباط بوليميراز الرنا، أو بحدوث طفرة في موضع تضفير والذي سيمنع ترجمة mRNA وظيفي.

2. ينحرف منحني إشباع الأكسجين في مريض HPFH إلى اليسار، مشيراً إلى أنه أصبح ذو ألفة أعلى للأكسجين. وأن التأثير التفارغي لـ 2.3 BPG في النسج سوف يسمح بإفراغ كافي لحمولة الأكسجين.

3. الديفيروكسامين deferrioxamine هو عامل خالب يرتبط بالحديد بحيث يمكن استبعاده من الجسم. هناك ثمة حاجة للديفيروكسامين ذلك أن حالة فقر الدم تقود المعي إلى امتصاص حديد إضافي، والذي لا حاجة له في فقر دم كولي. قد تؤدي كمية الحديد الإضافية والمضافة عن طريق نقل الدم إلى حدوث انسمام بالحديد.

الفصل السابع عشر: اصطناع البروتين وتدركه
Chapter 17: Protein Synthesis and Degradation

1. تعمل كل من ذيفان الكوليرا وذيفان الشاهوق بنفس آلية عمل ذيفان الدفتيريا الذي تنتجه c.diphtheriae إلا أن لكل منها هدف معين. تدعى هذه الآلية بـ ADP-ribosylation حيث يتم تعديل الربوتين المستهدف تساهمياً بإضافة ريبوز ادنين ثنائي الفسفات Adenine Diphosphoribose البروتين المستهدف في الكوليرا هو البروتين Gs في مخاطية الأمعاء أما في الشاهوق فهو بروتين Gi الواقع في أنسجة الطريق التنفسي.

2. كان المرض المعد الذي تسبب بقتل القاطن السابق هو c.diphtheriae كان الغشاء الكاذب المتشكل في المراحل المتقدمة للمرض قد قذف خارجاً بالسعال، حيث جف وتحول إلى غبار. إن الجرثوم المحتوى ضمن هذا الغبار ثابت بتلك الظروف لمدة أشهر.

3. عولج المريض بضد ذيفان الدفتيريا والأريتروما يسين. هناك ضرورة لضد الذيفان من أجل إنقاص كمية الذيفان الفعال، حيث يمكنه أن يستمر بقتل الخلايا. أما المضاد الحيوي فقد استخدم لوقاية المريض كيلا يصبح حاملاً بعد الشفاء.

الفصل الثامن عشر : الدنا المأشوب والتقانة الحيوية
Chapter 18: Recombination DNA and Biotechnology

1. لدى مرضى الحثل العضلي دوشين حذف في الصبغي X يكون كبير بشكل كافي لإزالة واحد أو أكثر من الإيكسونات من الجين منتجين بروتين ديستروفين غير وظيفي. يتم التعرف على الإيكسونات المحذوفة باستخدام مشرعات للإكسونات الأكثر تعرضاً للحذف. يكشف الإيكسون الناقص بغياب عصابة الدنا الخاص به لدى إجراء الرحلان الكهربائي والتبصيم.
2. الحثل العضلي- دوشين هو اضطراب مرتبط بالصبغي X وليس من الضرورة أن يكون أي من الأبوين مصاباً. يساهم الأب بتقديم الكروموزوم Y في حين تحتاج الأم إلى اليل شاذ واحد فقط من أجل ظهور النمط الظاهري في السلالة الذكرية. بوجود اليل طبيعي واحد في الدم يكون لكل ابن فرصة 50-50 في الإصابة بالمرض.
3. يساعد الديستروفين على ربط الألفاأكتينين α-Actinine متوسطات خيوط الديسمين desmin المتوسطة بغمد الليف العضلي. وهو واحد من بين عدة بروتينات تساهم بترتيب الخيوط العضلية في العضلات الهيكلية.

الفصل التاسع عشر: التغذية
Chapter 19: Nutrition

1. يعاني المريض من الرخد Rickets الذي ينشأ عن عوز فيتامين D cholecalciferol وهي لا تتعرض إلى كمية معتبرة من أشعة الشمس وتعتمد على والدتها للحصول على فيتامين D قوتي. إلا أن غذاء والدتها يتحاشى أغنى مصادر فيتامين D - أي منتجات الألبان - يتطلب التمعدن الملائم للعظم كمية كافية من فيتامين D والذي يمكن الحصول عليه إما من التعرض لأشعة الشمس أو من الغذاء.
2. تتمتع الصفيحة المشاشية بمناطق متعددة للنضج تنتهي بترسيب الكالسيوم (التعظم) في الجانب الجدلي. بحال وجود ترسيب طبيعي لـ Ca^{++} تتحرك منطقة التعظم بنفس معدل منطقة التكاثر. إلا أنه في حال حدوث ترسب شاذ لـ Ca^{++} تتقدم منطقة التعظم بشكل أبطئ مؤدية بالتالي إلى توسيع المسافة إلى منطقة التكاثر، مما يعطي شكل صفيحة مشاشية متسعة.
3. يبدي مرضى الرخد توهج في الإضلاع حيث تقابل الغضاريت. وهو ما يعرف بالمسبحة الراكيتية rachitic rosary كما يبدون توهج عام في النهاية السفلى للقفص الصدري نفسه harrison's groove.

الفصل العشرون: الكيمياء الحيوية للنسج
Chapter 20: Tissue Biochemistry

1. هناك ثمة حاجة لفعالية الأنتي تربسين في الرئة من من أجل تعديل الإلاستاز elastase المتحررة من المعتدلات. تنتج ألفا-1-أنتي تربسين في الكبد وهي مكونة ضمن بروتينات المصل. وهي تتواجد بشكل متوازن مع فعالية الايلاستاز في الرئة، حيث تقوم بوظيفة درع واقي من الحل البروتيني. تمتد نوعية التأثير إلى أبعد من التربسين إلى بروتيازات السيرين الأخرى.
2. النفاخ الناتج عن التدخين يكون متعلقاً بالمركز الفصيصي، في حين أن النفاخ الناتج عن عوز α1-انتي تربسين فهو يكون موزعاً بشكل أكثر تجانساً وهو شامل للعنيبة panacinar وهذا يتوافق مع الترسب المركزي للمادة الجسيمانية من التدخين.
3. ينشأ الصدر ذو الشكل البرميلي عن فرط النفخ المزمن للرئتين. إن تناقص مساحة السطح الذي يعود إلى تآكل جدر الأسناخ يؤدي إلى حدوث تبادل غازي غير كافي وينقص أكسجة الدم. يعود تناقص صوت النفس أيضاً إلى فرط انتفاخ الرئتين. إن تناقص مساحة السطح في الرئتين يقود إلى نقصان مقاومة جريان الهواء وصوت أضعف من التذبذبات.

KHATAB

MOHAMED KHATAB

Elsevier's Integrated

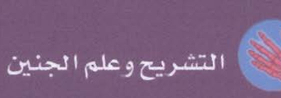
Biochemistry

By JOHN W. PELLEY

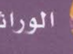
يعدّ إيجاد الروابط فيما بين العلوم الأساسية أمراً حاسماً في السنوات الأولى للتدريب الطبي، ليس بهدف فهم مبادئ خلفيات المرض وحسب، وإنما بهدف تجاوز الامتحانات أيضاً. فما زال هذا التكامل يشكل تحدياً قاسياً...بخاصة عندما تتعامل أغلب الكتب والعديد من المقررات والفقرات مع منهج دراسي واحد في آن معاً.

يركّز هذا العنوان ضمن سلسلة إلزفاير المتكاملة...
على جوهر معرفة الكيمياء الحيوية، ويربط هذه المعلومات مع النقاط الرئيسة في مناهج دراسية أخرى، كل ذلك بهدف واحد هو توفير الوقت المرجعي للقارئ.

يضع الكتاب بين يدي القارئ عدداً كبيراً من الأشكال التوضيحية الملونة بجودة عالية، بالإضافة إلى أسئلة تتناول حالات مرضية.
كما يبرز الصيغ المرمّزة بالألوان بهدف تسهيل الوصول إلى المرجع بسرعة وكذلك لتحسين فعالية الذاكرة.



التشريح وعلم الجنين



الوراثة

الهيستولوجيا

علم المناعة والمكروبيولوجيا

العلوم العصبية

الباثولوجيا

الفارماكولوجيا

الفيزيولوجيا

السعر 17 دولار أمريكي أو مايعادله

نُشر هذا الكتاب بنسخته الأصلية تحت عنوان
Elsevier's Integrated Biochemistry
تُرجم من اللغة الإنكليزية بإذن
من Elsevier Editions